Aus der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik,
Schwerpunkt Pneumologie, der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Geschäftsführender Leiter: Prof. Dr. R. Ferlinz)

Die Wertigkeit der endobronchialen Lasertherapie beim zentralen Bronchialkarzinom

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Markus Uhl
aus Bühl/Baden

Mainz, 1989

Aus der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Pneumologie, der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Geschäftsführender Leiter: Prof. Dr. R. Ferlinz)

DIE WERTIGKEIT DER ENDOBRONCHIALEN LASERTHERAPIE BEIM ZENTRALEN BRONCHIALKARZINOM

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Markus Uhl
aus Bühl/Baden

Mainz, 1989

Die Wertigkeit der endobronchialen Lasertherapie beim zentralen Bronchialkarzinom

Dekan: Professor Dr. med. M. Thelen

1. Gutachter: Professor Dr. med. H. Steppling

2. Gutachter: Professor Dr. med. R. Ferlinz

Tag der Promotion: 19.7.89

Herrn Professor Steppling danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Dissertationsthemas und ganz besonders für sein unermüdliches Engagement bei der Betreuung der vorliegenden Arbeit.

Auch gilt mein Dank Herrn Wellek vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation (Leitung Professor Michaelis) in Mainz für die Hilfe bei der statistischen Auswertung unserer Meßergebnisse.

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

I.1. Einleitung und Fragestellung

Das Bronchialkarzinom, zu Beginn unseres Jahrhunderts noch eine überaus seltene Erkrankung, zeigt in den letzten 60 Jahren einen dramatischen Inzidenzanstieg und steht nun in allen industrialisierten Ländern an erster Stelle aller malignen Tumorformen. So ist in den USA das Bronchialkarzinom mit 27 % aller Malignome der Männer und 17 % aller Malignome der Frauen der häufigste bösartige Tumor der Männer und der zweithäufigste der Frauen. Entsprechend dem epidemiologischen Zusammenhang zwischen inhalativem Zigarettenrauchen und Karzinomen des Respirationstraktes muß bei unveränderten Zigarettenkonsum-Gewohnheiten weiter Kreise der Bevölkerung weiterhin mit hohen Inzidenzraten gerechnet werden (1).

Überwiegend erkranken Menschen jenseits des 40. Lebensjahres, das Erkrankungsmaximum liegt (15) im 6. Lebensjahrzehnt. Die Prognose des Erkrankten ist insgesamt sehr schlecht, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt lediglich bei 5 % (29). Rund 75 % aller Fälle sind bei Diagnosestellung wegen Metastasierung bereits inoperabel. Aber selbst unter den operierten und radikal resezierten Patienten überleben nur ca. 20 % die 5-Jahres-Marke.
So ist das Bronchialkarzinom für ca. 21 000 Todesfälle unter Männern und 4 000 Todesfälle unter Frauen pro Jahr in der Bundesrepublik verantwortlich zu machen (1).
Die besorgniserregenden Zahlen über Inzidenz und Mortalität des Bronchialkarzinoms verdeutlichen warum neben den kurativen Verfahren verstärkt auch palliative Therapiemaßnahmen gefunden und eingesetzt werden müssen. Die endobronchiale Laserbehandlung des Bronchialkarzinoms ist eine solche Möglichkeit des vornehmlich palliativen Helfens und bringt für den Patienten, wie es in dieser Arbeit dargestellt wird, oftmals einen erheblichen Gewinn an Lebensqualität und subjektivem Wohlbefinden.

Die endobronchiale Laserbehandlung ist ein endoskopisches Rekanalisierungsverfahren bei malignen oder benignen Tumoren der zentralen Atemwege mit gewebszerstörender und blutstillender Wirkung.
Die Laserlichtenergie wird hierbei über einen flexiblen Fiberglaslichtleiter an den Bestrahlungsort herangeführt und beim Auftreffen auf das Gewebe von diesem absorbiert und in thermische und mechanische Energie umgewandelt. Abhängig von der Laserleistung kommt es dadurch zu verschiedenen Gewebeveränderungen wie Koagulation, Karbonisation oder Vaporisation.
Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Beurteilung des Behandlungserfolges der Laser-Therapie an Hand objektiver Meß-Parameter, insbesondere durch Lungenfunktionsmeßdaten, durch bildgebende Verfahren, bronchoskopische Kontrolluntersuchungen und Erhebung des Karnofsky-Indexes bei Patienten jeweils vor und nach lasertherapeutischen Interventionen.

I.2. Historische Vorbemerkung

Der Terminus LASER ist ein Acronym für "Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation" und geht auf Postulate zurück, die A. Einstein in seinen Überlegungen zur "Quantentheorie der Strahlung" im Jahre 1917 veröffentlicht hat. Ihn faszinierte ein Konzept der stimulierten Emission von Photonen, wobei diese Lichtwellen über drei spezielle Qualitäten verfügen sollten:

1. Kohärenz - alle Wellen sind sowohl in Zeit und Raum in Phase und stimmen damit in ihrer Frequenz überein.
2. Kallimation - alle Wellen sind parallel
3. Monochromie - alle Wellen sind exakt gleichlang

In den Fünfziger-Jahren wurde diese Einsteinsche Idee von verschiedenen Forschungsinstituten in aller Welt erneut aufgegriffen, und schließlich konnten Townes und Prokhorov 1964 den Nobelpreis für Physik für den Bau des ersten funktionstüchtigen LASER entgegennehmen (49).
Die weitere Innovation verlief nun sehr rasch. Bereits Ende der Sechziger Jahre verwirklichte Javan den ersten Gaslaser (Helium-Neon), Johnson und Nassau den Neodymium-Yttrium-Aluminium-Granat-Laser mit der Möglichkeit kontinuierlicher Energieabgabe,

womit er als chirurgisches Instrument eingesetzt werden konnte. Dieser Lasertyp wird auch heute in der Pneumologie bevorzugt zur Anwendung gebracht.

Die erste medizinische Anwendung fällt interessanterweise bereits ins Jahr 1964 als McGuff die ersten Erfolge mit einem Argon-Laser in der Chirurgie publizierte (23).

Heute ist die Laseranwendung in vielen Disziplinen der Medizin eine wichtige instrumentarische Bereicherung. In der Ophtalmologie wurden die ersten Retinaoperationen mit Laser 1971 (23), in der Oto-Rhino-Laryngologie erste tracheobronchoskopische Eingriffe 1974 (23), in der Neurochirurgie die Entfernung von Hirn- und Rückenmarkstumoren 1977 (23), in der Urologie die Abtragung intravesicaler Tumore seit 1978 auf endoskopischem Weg (23), in der zahnärztlichen Chirurgie Zahnextraktion bei Hämophilen seit 1976 (23) und in der gastrointestinalen Endoskopie z. B. die Blutstillung rupturierter Ösophagusvarizen (23) durchgeführt.

Der erste Einsatz des Lasers zur endoskopischen Rekanalisation im Bronchialbaum bei tumorbedingter Stenosierung wurde von Laforet im Jahre 1976 veröffentlicht (28).

I.3. Biologische Wirkungen des Laserstrahls auf Gewebe

Betrachtet man allgemein das Verhalten von Strahlung die auf Materie trifft, so laufen drei wesentliche Prozesse ab:

1. Die Reflektion auf die Materieoberfläche (vgl. Abb. 1).

2. Die Extinktion, also die Absorption und Streuung in der Materie (vgl. Abb. 2 und 3). Durch die Absorption wird die eingedrungene Strahlung z. T. direkt in Wärme umgewandelt, durch die Streuung ein anderer Teil der Strahlung aus ihrer Ausbreitungsrichtung abgelenkt.

3. Die Transmission, ein Teil der Strahlung durchdringt die Materie. (Abb. 4)

Zur Verdeutlichung sind die drei Wechselwirkungen von Strahlung und Materie in den Abb. 1 - 4 aufgezeigt:



Abb. 1: Reflektion



Abb. 2 : Absorption



Abb. 3 : Streuung

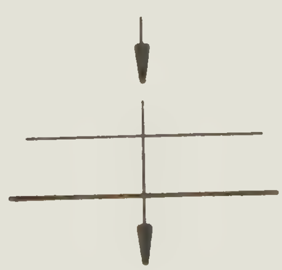


Abb. 4 : Transmission

Welcher dieser drei Prozesse überwiegt hängt vorwiegend von der Wellenlänge des Lasers und der Materialbeschaffenheit des Bestrahlungsobjektes ab. Das Neodymium-YAG-Laserlicht mit einer Wellenlänge von λ = 1,064 µm im unsichtbaren nahen Infrarotbereich erreicht eine große Extinktionslänge L von 6 mm, das ist diejenige Gewebsdicke in mm, in der 90 % der ursprünglichen Strahlung absorbiert werden (23). Ursache dieser großen Eindringtiefe ist die geringe Wechselwirkung mit den Hauptkomponenten menschlichen Gewebes (Wasser und Hämoglobin). Im Gegensatz hierzu wird z. B. das CO_2-Laserlicht (Wellenlänge 10 600 nm) beim Auftreffen auf das Zellwasser stark absorbiert oder das Licht des Argonlasers mit einer Wellenlänge von 514 nm beim Auftreffen auf Hämoglobin-Moleküle fast vollständig absorbiert (7).
Beim Eindringen in das Gewebe lenken mikroskopische Inhomogenitäten den Laserstrahl aus seiner ursprünglichen Richtung ab. Es kommt so zur seitlichen Ausbreitung der Hitzewirkung im Gewebe und Vergrößerung der Strahlenwirkungszone.
An der Stelle, an der der Laserstrahl auf die Gewebeoberfläche auftrifft, wird seine Energie durch Absorption in Wärme umgewandelt, es kommt zur explosionsartigen Temperaturerhöhung bis über 1 000 Grad Celsius; dies führt zum immediaten Verdampfen des Zellwassers. Die Aggregatzustandsänderung vom flüssigen Zellwasser zum Dampf ist mit einer erheblichen Volumenexpansion verbunden, es folgt ein Platzen von Zellmembranen und Zellwand, ein Zerstören der Gewebearchitektur. In diesem Verdampfungsprozeß (Vaporisation) werden Zellbestandteile herausgerissen, es entstehen Gewebedefekte (27). Das Evaporisat wird in Form von Rauch in die Umgebungsluft abgegeben, es besteht aus mikroskopisch gröberen Partikeln wie Zellkonglomeraten oder Zelltrümmern, Wasserdampf und Schwebstoffen.

Lasereffekte im angrenzenden Gewebe (Schnittrand):

Durch Absorption der Laserenergie in der Strahlenperipherie kommt es durch Verbrennungsvorgänge zur Carbonisation des Gewebes (Verkohlungszone entsprechend einem Temperaturminimum von 300 Grad Celsius). Die entstehende Wärme wird durch eine exponentiell verlaufende Wärmeleitung in tiefer gelegene Gewebe-

areale abtransportiert. So folgen unterhalb der carbonisierten Gewebeschicht Veränderungen die durch Koagulationsnekrosen und Proteindenaturierung gekennzeichnet sind (Nekrosezone), hierzu genügen bereits kurzfristige Temperatureinwirkungen von 70 Grad Celsius (27). Die Mehrzahl der Gefäße mit Lumina bis zu 3 mm Durchmesser werden dabei durch thrombotischen Verschluß obliteriert, Kapillaren werden vor allem durch ein ödematöses Anschwellen der geschädigten Endothelzellen verschlossen. Die Frage nach Lymphgefäßverschlüssen wird in der Literatur noch kontrovers diskutiert.
Zusätzlich kommt es durch die Hitzeeinwirkung zur Kontraktion der kollagenen Fibrillen in der Gefäßwandung und dadurch zu einer Verengung der Gefäßlumina.
Erwartungsgemäß nimmt mit dem Temperaturgradienten das Ausmaß der Gewebeschädigung ab, an die Nekrosezone schließt sich eine hyperämische Zone mit interstitiellen Ödem und weitgestellten Gefäßen an (Ödemzone). Diese Zone leitet dann kontinuierlich in morphologisch normales Gewebe über, wobei aber selbst noch Temperaturerhöhungen von 5 Grad Celsius über den physiologischen Wert hinaus noch zur thermischen Schädigung einzelner zellulärer Enzymsysteme führt.

I.4. Überblick über die Indikationen der endobronchialen Laser-Behandlung:

A. Krankheitsbilder:

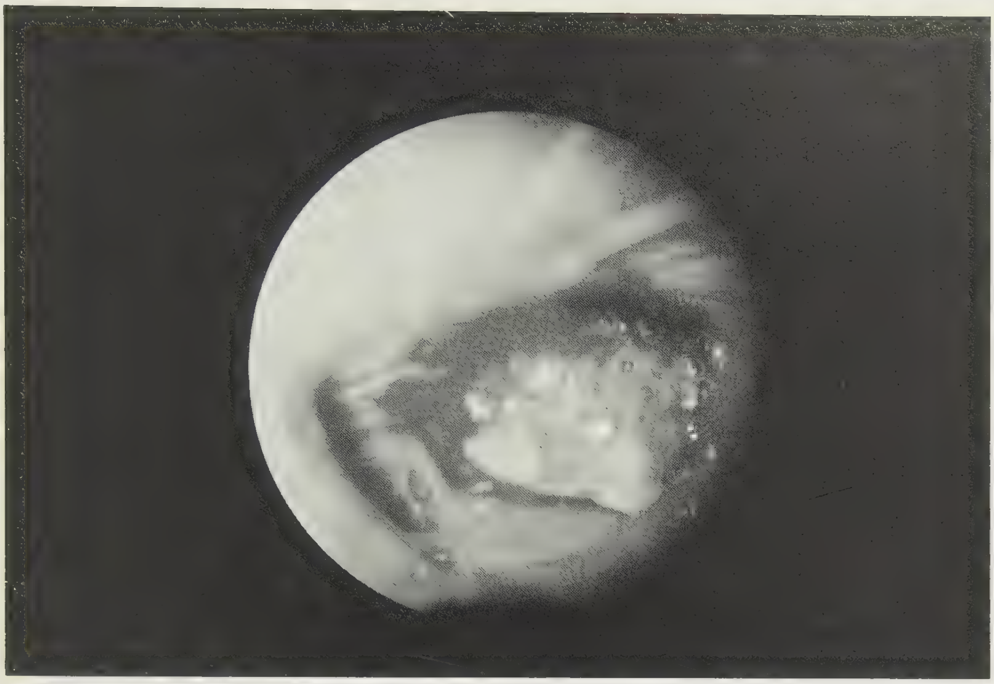
- maligne Tumore des zentralen Bronchialsystems und der Trachea
- semimaligne und benigne Tumore des zentralen Bronchialsystems und der Trachea (Anteil unter allen Lungentumoren ca. 5 %)
- andere ins Bronchialsystem einbrechende Tumore (z. B. Ösophagus-Karzinom)
- Schleimhautmetastasen im Bereich der zentralen Atemwege
- membranöse Narbenstenosen in der Trachea.

B. Klinische Gegebenheiten:

- funktionell wirksame Stenosen mit subtotalen oder totalen Verschlüssen der zentralen Atemwege mit zu erwartender Reversibilität der Belüftung. Beim Totalverschluß eines Hauptbronchus mit konsekutiver Atelektase einer ganzen Lunge muß vor einer Wiedereröffnung mittels Angiographie nachgewiesen werden, daß die entsprechende Pulmonalarterie noch perfundiert wird. Ist dies nicht der Fall, würde eine laser-chirurgische Rekanalisation eines Hauptbronchus lediglich eine vergrößerte Totraumventilation zur Folge haben.
- Hämoptysen und Blutungen durch Tumore.
- Prophylaxe und Therapie poststenotischer Pneumonien mit oder ohne Abszedierung.

C. Technische Voraussetzungen:

- Tumorlokalisation in der Trachea oder den Hauptbronchien.
- intraluminales Wachstum des Tumors. Besonders geeignet sind Tumore mit exophytisch-polypösem Wachstum in das Lumen des Atemweges hinein, wie es bei Plattenepithel-Karzinomen häufig der Fall ist (37). Eine Tumorkompression der Atemwege von außen oder durch intramural wachsendem Tumorgewebe ist mittels Laser-Therapie nicht angehbar.
  Klinische Beispiele zeigen die Farbtafeln Nr. 1 und 2 auf Seite 8.



Farbtafel 1 zeigt einen exophytischen Tumor im Bronchus Intermedius bei offenem Oberlappenabgang rechts. Dies ist eine "klassische" Laserindikation.



Farbtafel 2 zeigt ein intramurales Tumorwachstum im rechten Hauptbronchus, ist also keine Laserindikation.

D. Allgemeine Voraussetzungen von Seiten des Patienten:
- Narkosefähigkeit und Intubierbarkeit muß gegeben sein.
- Rechtmäßigkeit des Eingriffs (Aufklärung, Einwilligung) muß vorliegen.
- Bei präfinalen Patienten sollte keine Laser-Therapie mehr durchgeführt werden.

E. Spezielle Voraussetzungen:
- Gewährleistung einer ausreichenden optischen-endoskopischen Orientierung im Bereich der Tumorstenose.
- Vorhandensein von "anatomischen Leitstrukturen" bei langstreckigen Verschlüssen.
- Totalverschlüsse im Bereich der Lappenbronchien stellen in der Regel Kontraindikationen zu einer laserchirurgischen Wiedereröffnung dar, da die Übersicht schlecht ist und der funktionelle Gewinn zu vernachlässigen ist. Auf die Problematik eines Totalverschlusses eines Hauptbronchus wurde bereits weiter oben hingewiesen.

Der klinische Einsatz des Nd-YAG-Lasers hat zahlreiche Vorteile, so die minimale perioperative Blutung durch Verschweißen der Blutgefäße mit Lumina bis zu mehreren Millimetern und die damit ermöglichte optimale Sicht im "Operationsfeld". Zudem können Eingriffe bis zu einem gewissen Grade auch an Patienten mit Blutgerinnungsstörungen durchgeführt werden.
Die perioperativen Schmerzen sind gering, da die sensiblen Nervenfasern zumindest temporär in ihrer Reizleitung blockiert werden.
Die Exstirpation des pathologisch veränderten Gewebes erfolgt mit großer Schnittpräzision unter Funktionserhaltung des Organs.
Die postoperative Ödembildung ist gering und wahrscheinlich eine Folge der Verschweißung von Lymphspalten im Gewebe. Die Narbenqualität ist ausgesprochen zart, der sehr geringe "Narbenzug" vermeidet eine postoperative Narbenstenose im Bronchialsystem.
Die mehrfache Wiederholbarkeit der Lasertherapie im Vergleich zur Strahlentherapie und die rasche, oft lebensrettende Verbesserung der Ventilationsverhältnisse bei zentraler Tumorlokalisation und die Verbesserung der bronchialen Reinigungsmechanis-

men sind weitere Vorteile der endobronchialen Lasertherapie.

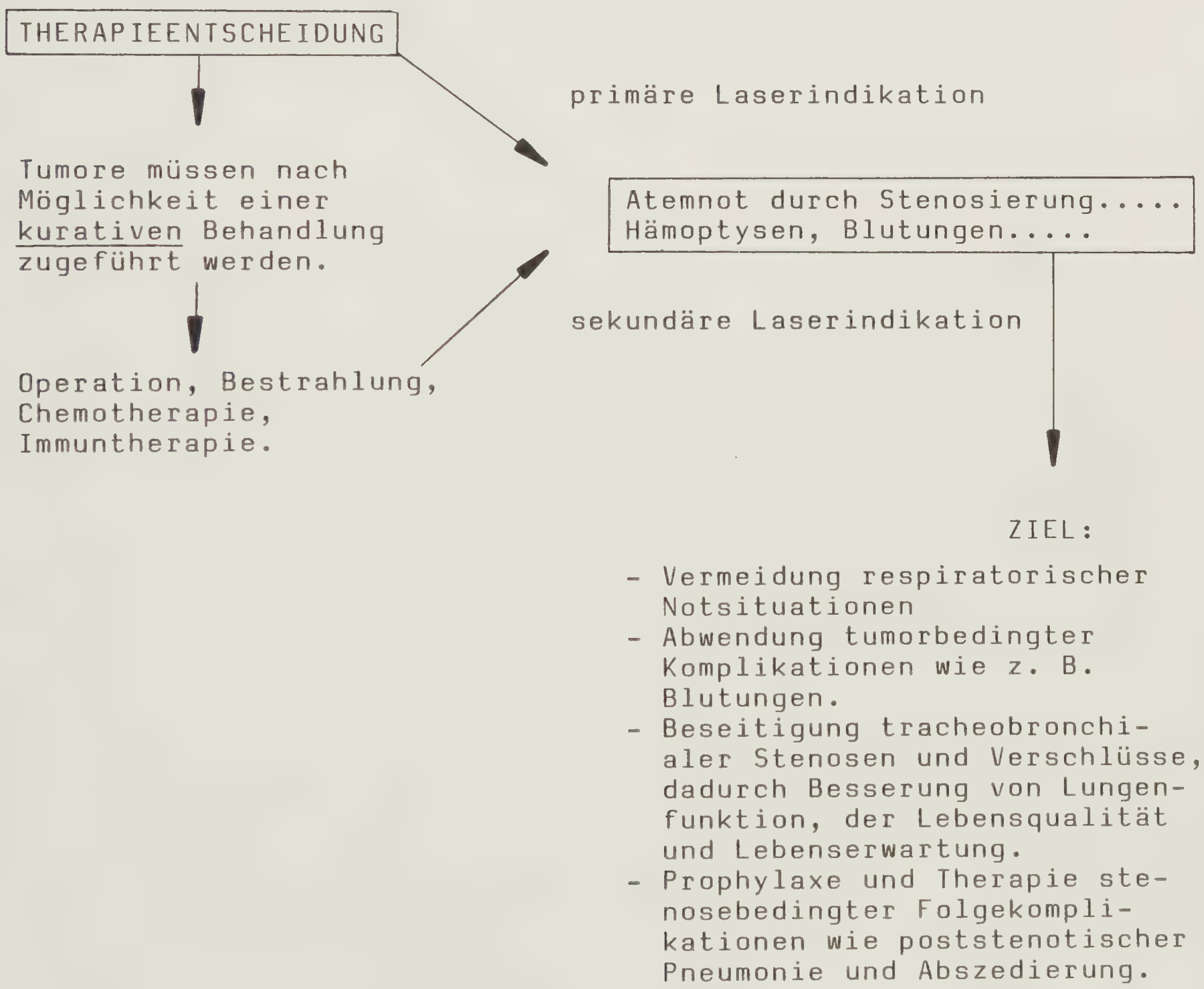
Als Nachteile stehen insbesondere gegenüber:
Erstens die relative Gefährlichkeit des Laserstrahls für Patient und Personal, vor allem die Explosionsgefahr beim Auftreffen von Laserenergie auf reinen Sauerstoff, zweitens die Gefährdung der Augen des Therapeuten durch eine "Laser-Keratokonjunktivitis" und letztlich die Ausbildung eines "Laser-Katarakts". Darum müssen die Sicherheitsvorschriften, die einen maximalen Sauerstoffanteil von 50 % im Beatmungsgasgemisch unter der Therapie zulassen und das Tragen einer Schutzbrille für den Operateur vorschreiben, unbedingt eingehalten werden.

Als ein weiteres Problem muß die Rauchbildung und das Auftreten von Emissionen im Endoskopie-Saal angesprochen werden; außerdem können Patienten mit einem hyperreaktiven Bronchialsystem mit einer akuten Bronchokonstriktion reagieren.
Bei der Vorwahl zu hoher Laserleistungen können Energiediffusionen in unkontrollierbare Gewebetiefen stattfinden mit der Gefahr von Perforationen und Fistelbildungen im Bronchialsystem bis hin zur Ausbildung einer tracheoösophagalen Fistelung.

Größtes Problem in der Routinearbeit des Lasertherapeuten ist aber die mögliche Bildung fibrinöser Membranen auf der Wundoberfläche, die ihrerseits zu erheblichen Okklusionen der betroffenen Atemwege führen und in einer Kontrollbronchoskopie mittels Biopsiezange mechanisch entfernt werden müssen.

Die Therapieentscheidung:

Laser-Therapie ist in der Regel eine palliative Therapie, die erst nach Ausschöpfen oder bei Zwecklosigkeit anderer therapeutischer Maßnahmen zum Einsatz kommt.
Aber:
Laser-Therapie kann insbesondere bei großen stenosierenden Tumoren der Trachea eine "quasi-primäre" Behandlung darstellen. Häufig ist dabei die Histologie des Tumors unbekannt, die zentrale Atemwegsstenose durch den Tumor erfordert aber eine sofortige, notfallmäßige Therapie, um eine schnelle Verbesserung der Ventilation zu erreichen (siehe Flußdiagramm 1).



Flußdiagramm 1: Die Abgrenzung von primärer und sekundärer Laserindikation

Die Folgen einer unbehandelten tracheobronchialen Stenose:

Wird eine tracheobronchiale Stenose nicht therapiert setzt sich eine ganze Kaskade von pathophysiologischen Mechanismen in Gang. Die Folgen potenzieren sich rasch und beeinflussen auch bald Organ- und Funktionssysteme außerhalb des Respirationstraktes. Das Flußdiagramm 2 zeigt einige wesentliche Aspekte der Pathophysiologie unbehandelter tracheobronchialer Stenosen:

<u>STENOSE</u>

→ Retentionspneumonien und poststenotische Abszedierung ⇒ Parenchymeinschmelzung symptomat. Pneumothorax und Pleuraempyem.

→ Euler-Liljestrand-Mechanismus ⇒ Drosselung der Lungenperfusion ⇒ pulmonale Hypertonie ⇒ chron. Cor pulmonale

→ durch inhomogene Ventilationsverhältnisse entwickelt sich eine arterielle Hypoxämie ⇒ kompensatorische Polycythämie, respiratorische Acidose mit metabolischen Kompensationsversuchen und entsprechenden Elektrolytverschiebungen ⇒ Abnahme der myocardialen Kontraktilität, Herzrhythmusstörungen, Hyperglycämie durch Insulinresistenz, Verminderung der Aktivität der Leberenzyme, Verschiebung der O_2-Bindungskurve nach rechts mit Abnahme der O_2-Affinität zum Hämoglobin

→ Dyspnoe und respiratorische Partial/Globalinsuffizienz

→ Herdemphysem, Bronchiektasien

→ Obstruktionsatelektasen ⇒ Exsudatorganisation ⇒ chron. Induration infolge Fibrosierung des Lungenparenchyms.

Flußdiagramm 2: Die Folgen der unbehandelten tracheobronchialen Stenose

II. METHODIK

II.1. Technik der endobronchialen Laserbehandlung

Die in diese Studie aufgenommenen Patienten wurden mit einem Neodymium-Yttrium-Aluminium-Granat-LASER der Firma Messerschmidt-Bölkow-Blom (MBB München-Ottobrunn), Typ Medilas II behandelt. Die Wellenlänge des emittierten LASER-Lichtes liegt bei konstant λ = 1064nm, sein Licht ist also unsichtbar im nahen Infrarot-Bereich gelegen. Sein Leistungsspektrum ist über einen Handregler variabel von 1 - 100 Watt einstellbar. Applikationsdauer ebenfalls variabel wählbar bis max. 2 s Impulsdauer, Brennweite 400 mm, Fokusdurchmesser 300 µm.
Da die Strahlung des Nd:YAG-Lasers unsichtbar ist wird die Zielrichtung durch einen rotfarbenen Helium-Neon-Pilotlaser niedriger Leistung (2 mW), der mit dem Arbeitsstrahl konzentrisch ist, markiert.
Die Laserenergie wird durch einen teflonummantelten Quarzfaserleiter von 2 mm Durchmesser übertragen. Die Spitze dieses flexiblen Lichtleiters wird durch einen paralell-koaxial verlaufenden CO_2-Strom vor Überhitzung und Verunreinigung geschützt. Die Transmission des Laserstrahls entlang dem Quarzfaserleiter beruht auf dem Reflektieren der Lichtwelle an der Grenzfläche zwischen zwei Medien mit unterschiedlichem Refraktionsindex (Tyndall-Effekt). Entsprechend dem Reflektionsgesetz läuft die Lichtwelle zick-zack förmig durch den flexiblen Lichtleiter. Über den Instrumentierkanal eines (starren) Bronchoskops wird der Quarzleiter an den Zielort vorgeschoben, wo er am distalen Ende des Bronchoskops um ca. 5 Millimeter herausragt.
Eine Kontrolle der "Schußrichtung" ist durch den Focus des roten Pilotlasers möglich.
Während der Anwendung muß auf Verunreinigungen des Lichtleiterendes mit Blut oder Vaporisat geachtet werden. Nach jeder Verschmutzung und generell nach jeder längeren Anwendung muß der Lichtleiter aus dem Bronchoskop zurückgezogen und zunächst mechanisch gereinigt werden. Anschließend erfolgt eine Spülung in einem NaCl 0,9 % gefüllten Gefäß . Nichtbeachtung dieser Sicherheitsvorschrift führt zur Selbstzerstörung der Sondenspitze durch Überhitzung!

Entsprechend den oben beschriebenen Temperatureffekten im Zielgewebe durch die Umwandlung der Lichtenerie in Wärme ist der Therapeut in der Lage durch eine Variation der Laserleistung verschiedene Effekte im Zielgewebe hervorzurufen:
Bei Vorwahl niedriger Leistung (unter 40 Watt) wird eine tiefgreifende homogene Koagulation, eine Eiweißdenaturierung und eine intravasale Thromboisierung von kleinen Blutgefäßen verursacht.
Bei Vorwahl hoher Lichtleistung hingegen wird eine hohe Hitzeentwicklung von mehreren Hundert Grad Celsius mit nachfolgender Vaporisation und Carbonisation des Gewebes erreicht.
Als reines Schneidwerkzeug ist der Nd:YAG-LASER wegen seiner großen Wellenlänge ungeeignet, wirkt aber hervorragend als Koagulationsinstrument, das selbst in Tiefen von 6 mm noch Blutgefäße mit Lumina von mehreren Millimetern Durchmesser zu verschließen vermag. Die große Koagulationstiefe erklärt sich, wie bereits in I.3. ausgeführt, aus dem im Vergleich zu einem CO_2- oder Argon-LASER geringen Absorbtionseffekt in Wasser- oder Hämoglobinmolekülen.

Technisches Vorgehen:

Das Zielgewebe, etwa ein exophytisch wachsender Tumor, wird zunächst mit niedriger LASER-Leistung von ca. 20 - 40 Watt breitbasig bestrichen, um eine Koagulation der Blutgefäße und damit eine Blutungsprophylaxe zu erreichen. Diese Blutungsprophylaxe ist eminent wichtig, wird doch selbst bei kleineren Blutungen das Operationsfeld im engen Raum des Tracheobronchialsystems schnell unübersichtlich. Gleichzeitig schrumpft das Zielgewebe ein, das bronchiale Restlumen als Leitstruktur wird besser abgrenzbar, die Tumoroberfläche nimmt eine weiße Farbe an. Anschließend wird das Zielgewebe mit hoher Leistung von 70 - 100 Watt vom Rande her carbonisiert und vaporisiert. Größere nekrotisierte oder carbonisierte Tumoranteile lassen sich mit einer großmäuligen Biopsie-Zange (z. B. Krokodilzange) fassen und abtragen. Besonders langstreckige Stenosen bedürfen zur Rekanalisierung vielfacher Wiederholung dieses Procedere, mitunter in einer zweiten Sitzung.

Um das Blutungsrisiko unter der Lasertherapie weiter zu reduzieren, kann auf die Tumoroberfläche Noradrenalin-Lösung (1 : 10 000 verdünnt, ca. 4 ml) appliziert werden. Dieses Vorgehen kann bei anhaltender Sickerblutung wiederholt werden. 24 - 48 Stunden nach der Laserbehandlung können sich auf der Wundoberfläche weißliche Fibrinmembranen bilden, die ihrerseits zu erheblichen Okklusionen der betroffenen Atemwege führen können. Klinisch ist diese Komplikation an einer neuerlichen Zunahme der Atemnot des Patienten erkennbar. Diese Membranen müssen umgehend in einer nachfolgenden Kontrollbronchoskopie mit einer Biopsiezange mechanisch entfernt werden. Die Epithelisierung des Gewebedefektes erfolgt vom Rande her.

Die in der Literatur kontrovers geführte Diskussion um die bronchoskopische Technik ist wohl zugunsten des starren Bronchoskops entschieden worden:
Die endobronchialen Manipulationsmöglichkeiten, z. B. Blutstillung mittels Tamponaden oder die Abtragung carbonisierten Gewebes mit der Faßzange gelingen bei Verwendung eines starren Bronchoskops sehr viel sicherer (3, 28, 44, 46).

Ein erhebliches technisches Problem stellen hochgradige Tumorstenosen oder Totalverschlüsse dar. Hier fällt die Orientierung über die Leitstrukturen, also den nicht einsehbaren distaleren Bronchusverlauf, oft sehr schwer. Mitunter kann die Ansatzstelle des Tumors an der Bronchialwand durch Vorbeischieben einer Sonde oder "Hin- und Her-Bewegen" des Tumors eruiert werden.

II.2. Anästhesie

Der Patient wird beim Arbeiten mit einem starren Bronchoskop prinzipiell in Allgemeinnarkose mit Relaxation versetzt und von einem Anästhesisten überwacht.
Bei der Aufklärungs- und Prämedikations-Visite klärt der Anästhesist die Narkosefähigkeit des Patienten in Zusammenarbeit mit dem Pneumologen ab.
Wichtige Kontraindikationen der Allgemeinnarkose wie etwa der frische Myocardinfarkt, die schwere cardiale Dekompensation oder gravierende Herzrhythmusstörungen sind somit auch Kontraindikationen für eine Endoskopie mit einem starren Bronchoskop.
Der Patient muß 10 Stunden präoperativ nüchtern bleiben.

Unser Routineschema sieht am Vorabend die perorale Gabe eines Tranquilizers z. B. 5 - 10 mg Diazepam und 60 min präoperativ die intramuskuläre Injektion von 75 mg Pethidin, 50 mg Promethazin und 0,5 mg Atropin vor. Unmittelbar präoperativ lassen wir den Patienten 200 mg einer 4 % Lidocain-Lösung inhalieren. Die eigentliche Narkosedurchführung beginnt mit der Präoxygenierung über eine Maske mit reinem Sauerstoff über 1 - 2 min. Über einen venösen Zugang (Braunüle o. ä.) wird ein Neuroleptikum (z. B. 25 mg Dehydrobenzperidol) und ein potentes Opiatanalgetikum (z. B. 0,1 mg Fentanyl) appliziert. Zur Schlafinduktion eignen sich kurzwirkende Barbiturate (z. B. 100 mg Brevimytal) oder Etomidate (z. B. 20 mg Hypnomidate). Unmittelbar nach dem Einschlafen des Patienten wird er mittels einem nicht depolarisierenden Muskelrelaxans (z. B. 2 mg Alcuronium) und 100 mg des depolarisierenden, schnell- und kurzwirksamen Relaxantiums Succinylcholin ausreichend relaxiert. Das Vorspritzen der kleinen Dosis des nicht depolarisierenden Relaxans Alcuronium verhindert eine Verkrampfung der Muskulatur bei der Anwendung des depolarisierend wirkenden Relaxans Succinylcholin. Nach ausreichender Erschlaffung kann die Intubation mit dem starren Bronchoskop mit geringem Traumatisierungsrisiko durchgeführt werden.
Nach Intubation wird eine Tamponade des Hypopharynx vorgenommen, um eine ausreichende Ventilation zu ermöglichen.
Die Ventilation erfolgt über das Bronchoskop, der Anästhesist

kann jetzt auf eine Inhalationsnarkose mit z. B. Ethrane und zusätzlich bis zu 50 % Lachgas übergehen.
Während der Bronchoskopie erfolgt ein kontinuierliches Monitoring des Patienten mit EKG-, Puls-, Blutdruck-Kontrollen, regelmäßiger Kontrolle der O_2-Sättigung und gegebenenfalls mit Blutgasanalysen.
Die Ausleitung der Narkose erfolgt unter 100 % O_2-Beatmung und Antagonisierung der Relaxation mittels Acetylcholinesterasehemmstoffen (z. B. je 0,5 mg Neostigmin i.v. und i.m.). Die postoperative Überwachung erfolgt im Aufwachraum.
Die Dauer des gesamten Eingriffs liegt zwischen 60 und 120 min.

Ein flexibles Bronchoskop wurde in nur einem Fall zur Lasertherapie verwendet (tracheotomierter Patient). Hier wurde eine Oberflächen-Lokalanästhesie mittels Applikation von 400 mg einer 2 % Lidocain-Lösung durchgeführt.

II.3. Auswahl der Untersuchungsparameter

Die durch Laser-Therapie erzielten Ergebnisse wurden in bisherigen Studien von den allermeisten Autoren aufgrund des endoskopischen Lokalbefundes beurteilt (4, 9, 12, 13, 14, 25, 30, 32, 38, 42, 44, 46). Dies repräsentiert jedoch nur unzureichend die tatsächliche funktionelle Veränderung der respiratorischen Funktion. Unser Studienkonzept hingegen geht von einer Vielzahl objektiver Parameter zur Erfolgskontrolle aus, die im Sinne einer Verlaufsstudie sowohl vorher als auch nach der Lasertherapie gemessen und beurteilt wurden.

1. Allgemeine Patientendaten:

Als erstes erfaßten wir die biographischen Grunddaten der in die Studie aufgenommenen Patienten. Dazu gehören der <u>Name</u> und <u>Vorname,</u> <u>Geburtsdatum,</u> das <u>Geschlecht</u> und das <u>Alter.</u> Weiterhin protokollierten wir die <u>Raucheranamnese,</u> <u>Begleiterkrankungen</u> und <u>begleitende Therapien.</u> Aufgenommen in die Studie wurden 70 Patienten mit zentral stenosierenden Bronchialtumoren (57 Männer, 13 Frauen).
Einzelheiten hierzu siehe Seite 27.

2. Bildgebende Verfahren:

Folgende bildgebende Verfahren setzen wir zur Verlaufskontrolle und Dokumentation ein:

a. Die Röntgen-Thorax p. a.- und Seitaufnahme in Standardprojektion.
b. Die Tomographie zur Darstellung des Lungenhilus und des zentralen Bronchialsystems, besonders auch zur Beurteilung des Stenosierungsgrades durch endobronchiales Tumorwachstum.
c. Die Computertomographie erbringt axiale Querschnittsabbildungen mit hoher Dichteauflösung, die es ermöglicht raumfordernde Prozeße am genauesten darzustellen und deren Beziehung zum Mediastinum zu klären und ist insbesondere auch zur Gewinnung zusätzlicher Informationen über mögliche Infiltration anderer Organe und evtl. Vergrößerung regionärer Lymphknotenstationen geeignet.
d. Perfusionsszintigraphien der Lunge, die frühzeitig und sehr sensitiv eine Minderperfusion von Lungenarealen erkennen lassen. Dieser Parameter konnte nur bei einigen wenigen Patienten dokumentiert werden.
e. Die Angiographie der A.pulmonalis und ihrer Äste, die den Nachweis pulmonaler Durchblutungsstörungen ermöglicht bzw. nach der Lasertherapie die erhoffte Reperfusion atelektatischer Bezirke dokumentiert. Auch dieser Parameter konnte im Rahmen dieser Studie nur bei wenigen Patienten erhoben werden.

3. Endoskopische Befunde:

Bei allen in die Studie aufgenommenen Patienten wurden vor und nach der Lasertherapie Kontrollbronchoskopien vorgenommen. Beurteilt wurden Lokalisation, Tumorwuchsform, Stenosierungsgrad, tumorbedingte Veränderungen. Die photographische Dokumentation erfolgte wenn möglich.

4. Biopsie:

Aus dem Tumorgewebe wurden Zangenbiopsien entnommen und histologisch aufgearbeitet.

5. Karnofsky-Index:

Die Skala nach Karnofsky et al. (48) dient der Beurteilung von Allgemeinzustand und Leistungsfähigkeit des Patienten und reicht von 100 % (Patient beschwerdefrei) bis hin zu 10 % (Patient ist moribund, rasches Fortschreiten des lebensbedrohlichen Zustandes). Die Karnofsky-Skala ist in Tabelle 1 ausführlich beschrieben.

100 %	Patient ist beschwerdefrei, keine Krankheitszeichen
90 %	Patient ist fähig zur normalen Aktivität, nur geringe Krankheitszeichen
80 %	Mit Anstrengung normale Aktivität, mäßige Krankheitszeichen
70 %	Selbstversorgung ist möglich, Patient ist jedoch unfähig zur Entfaltung einer normalen Aktivität oder aktiven Tätigkeit
60 %	Patient benötigt gelegentlich fremde Hilfe
50 %	Patient benötigt erhebliche Hilfeleistungen und häufig medizinische Pflege
40 %	Patient ist behindert und pflegebedürftig
30 %	Patient ist stark behindert, Krankenhausaufnahme ist indiziert
20 %	Patient ist schwer krank. Krankenhausaufnahme ist zur aktiven unterstützenden Therapie notwendig
10 %	Patient ist moribund. Rasches Fortschreiten der lebensbedrohlichen Erkrankung

Tabelle 1: Beurteilung von Allgemeinzustand und Leistungsfähigkeit eines Patienten mittels der Skala nach Karnofsky

6. Staging des Bronchialkarzinoms:

Bestimmung der Ausbreitung des Tumors unter Ausschöpfung der verschiedenen Untersuchungsmethoden gemäß dem international gebräuchlichen TNM-Systems (48) und bei kleinzelligen Karzinomen Einteilung in limited und extensive disease.

7. Lungenfunktion:

Die Lungenfunktionsparameter wurden auf einem Meßplatz der Firma Dr. Fenyves u. Gut, Basel (Nr. 12172), bestehend aus einem Bodyplethysmographen und einem Pneumotachographen mit elektronischer Volumenintegration, ausgemessen.

Vitalkapazität (VC) in ml:
Man versteht hierunter das Luftvolumen, das vom Punkt tiefster Exspiration maximal eingeatmet werden kann. Die Messung erfolgt mittels eines spirometrischen Verfahrens (Pneumotachographie). Fehlermöglichkeiten ergeben sich aus einer schlechten Mitarbeit der häufig schwerkranken Patienten. Wünschenswert wäre eine verbale Beschreibung jeder Vitalkapazitätsprüfung zur Beurteilung der Kooperationsfähigkeit des Patienten. Die Beurteilung erhobener Befunde bezieht sich sowohl auf Referenzwerte, die von Körpergröße, Geschlecht, Alter und Gewicht des Probanden abhängig sind, als auch auf die Verlaufsbeobachtung vor und nach Therapie.
Die Vitalkapazität als statischer Lungenfunktionsparameter ist bei restriktiven Ventilationsstörungen eingeschränkt. Eine Trachealstenose oder Bronchusstenose läßt die VC zunächst unbeeinflußt. Erst der Verschluß oder die hochgradige Stenose eines Bronchus führt zur Verkleinerung der VC. Bei Verschluß eines Hauptbronchus ist charakteristischerweise eine Halbierung der VC die Folge!

Ein-Sekunden-Kapazität (FEV_1):
Für die Beurteilung der Lungenfunktion ist es wichtig zu wissen, in welcher Zeit bestimmte Lungenvolumina ein- und ausgeatmet werden können. Diese zeitabhängigen Volumina, dynamische Atem-

größen bezeichnet, hängen vom Strömungswiderstand in den Atemwegen (einer Funktion des Bronchialdurchmessers nach dem Hagen-Poiseuillschen Gesetz) und zweitens vom Elastizitätsmodul von Thorax und Lunge ab. Der Strömungswiderstand in den Atemwegen ist in der 4. Potenz abhängig vom Bronchialdurchmesser, steigt also bei Obstruktionen des Bronchialsystems exponentiell an. Der Nachweis einer Obstruktion gelingt am leichtesten mit der spirometrischen Messung des Volumens in ml, das nach maximaler Inspiration in einer Sekunde exspiriert werden kann, Atemstoßtest oder Forciertes Exspirat. Volumen FEV_1 genannt. Der Quotient aus VC und FEV_1 wird als relative FEV_1 bezeichnet und in % der VC angegeben. Die relative FEV_1 ist nun nicht mehr von Geschlecht und Körpermaßen abhängig, sondern nur noch vom Lebensalter. Eine Erniedrigung der absoluten FEV_1 deutet auf obstruktive, aber auch restriktive Prozesse hin. Die Differenzierung gelingt mittels der relativen FEV_1. Sie ist bei Bronchialobstruktionen erniedrigt, hingegen bei thorakalen, pleuralen oder pulmonalen Restriktionen normal bis erhöht. Trachealstenosen zeigen eine sehr charakteristische Erniedrigung der relativen FEV_1, die hochgradige Stenose oder Verschluß eines Hauptbronchus zeigt eine ebenso charakteristische deutliche Verminderung der absoluten FEV_1.

Totale Resistance (R_t):
Mittels Ganzkörperplethysmographen läßt sich der Atemwegswiderstand oder die Resistance totalis (R_t) exakt bestimmen. Sie ist definiert durch die Druckdifferenz zwischen Alveolarluft und Außenluft, angegeben in kilo-Pascale, die erforderlich ist, um einen Liter Luft pro Sekunde im Bronchialsystem strömen zu lassen. Entsprechend dem neuen vereinheitlichten System wird diese Druckdifferenz heute in Pascal angegeben, die moderne Einheit für die Resistance ist demnach $kPa \cdot l^{-1} \cdot s$. Je größer der endobronchiale Widerstand desto größer die Resistance totalis R_t. Die Messung erfolgt im volumenkonstanten Ganzkörperplethysmographen: Die mit einem xy-Schreiber aufgezeichnete Resistance-Kurve ist auf der Ordinate dem ein- und ausströmenden Atemvolumen zugeordnet, auf der Abszisse der transbronchialen Druckdifferenz ($= \Delta$ p box). Die Auswertung erfolgt nach dem Ohmschen Gesetz:

Widerstand = Spannung (Druckdifferenz) / Strom (Volumenfluß), also R = Δ p box (kPa) / V (l/s).

Der Vorteil der Resistance-Messung, nämlich die Messung unter realistischen physiologischen Bedingungen bei ruhiger, ausgeglichener Atmung und nicht wie beim Atemstoßtest nach maximaler Inspiration und nachfolgender forcierter Expiration sowie die Unabhängigkeit des Meßergebnisses vom Kooperationswillen des Patienten ergibt die ganz besondere Bedeutung der Resistance-Messung. Gleichwohl ergibt sich eine gute Korrelation zwischen Resistance und der FEV_1: Die engste Beziehung zueinander zeigt die logarithmische Funktion beider Größen (16, 18). Eine Erhöhung der totalen Resistancewerte findet sich bei allen Formen obstruktiver Lungen- oder Trachealerkrankungen, so auch beim Asthma bronchiale, der chron. obstruktiven Bronchitis und natürlich auch bei den uns interessierenden Tracheal- oder Bronchus-Stenosen. Drei besonders charakteristische Resistanceschleifen zeigt die Abbildung 5:

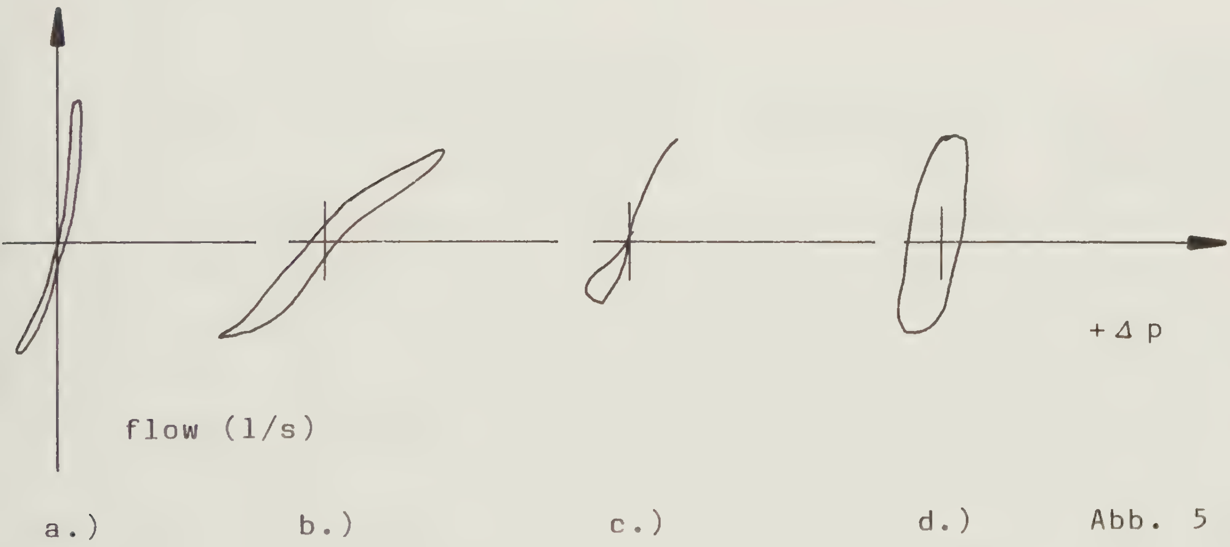


Abb. 5

Abbildung 5 : Charakteristische Resistanceschleifen
- a) normal
- b) extrathorakale Trachealstenose
- c) intrathorakale Trachealstenose
- d) Hauptbronchusstenose

Bei zunehmender Obstruktion verläuft die Resistanceschleife immer flacher. Bei einer Differenz zwischen Ein- und Ausatmungsdruck geht die Schleife nicht mehr durch den Nullpunkt, ein deutlicher Hinweis auf gefesselte Luft (sog. air trapping).

Conductance:
Der reziproke Wert der Resistance wird Conductance C, also "Leitfähigkeit" der Atemwege, genannt. Ihr Vorteil liegt in der mathematisch angenehmeren linearen Abhängigkeit vom Dehnungszustand der Lungen, während ja die Resistance in hyperboler Abhängigkeit vom Füllungszustand der Lungen steht. Dividiert man die Conductance durch das ebenfalls im Bodyplethysmographen bestimmte intrathorakale Gasvolumen TGV so erhält man die spezifische Conductance und damit ein Maß, das unabhängig vom thorakalen Gasfüllungszustand, also dem intrathorakalen Gasvolumen TGV, ist (18).

8. Blutgasanalyse:

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck beschreibt den O_2-Anteil, der entsprechend seines Teildrucks physikalisch im Blutplasma gelöst ist. Um eine Arterienpunktion zu umgehen, untersucht man Lanzettenblut aus dem hyperämisierten Ohrläppchen; dieses "arterialisierte" Kapillarblut entspricht zumindest im hyp- und normoxischen Bereich mit ausreichender Genauigkeit dem arteriellen Blut. Der Sauerstoffpartialdruck ist alters-, gewichts- und geschlechtsabhängig, wird beeinflußt vom Barometerdruck und ganz besonders von der Probentemperatur. Möglichkeiten einer Fehlmessung ergeben sich aus den Blutentnahmemodalitäten, Eichfehlern am Meßgerät, Einfluß rhythmisch-circadianer Änderung von Atemgrößen, Körperposition, Psyche (z. B. durch Hyperventilation vor der Probenentnahme), Probenlagerung usw. (16, 18). Angesichts dieser Reproduktionsschwierigkeiten wird dieser Parameter einer besonders kritischen Würdigung standhalten müssen.

Der arterielle Kohlensäurepartialdruck beschreibt den CO_2-Anteil, der physikalisch im Blutplasma gelöst ist und über die Hasselbalch-Henderson-Gleichung in Bezug zu pH-Wert und Bicarbonat gesetzt ist.

Kohlensäure ist mit ihrer korrespondierenden Base HCO_3^- das erstrangige Puffersystem des Blutes. In der Lungenfunktionsdiagnostik gilt der CO_2-Partialdruck als Parameter für die Leistungsfähigkeit der alveolären Ventilation, ist also spezifischer als der Sauerstoffpartialdruck der allgemein ein Abbild respiratorischer Funktionen wie Ventilation, Perfusion oder Diffusion darstellt (16, 18). Die Messung der Blutgase erfolgte auf einem Gerät der Firma Radiometer, Kopenhagen (Acid base analyser ABL 30).

9. Parameter der Lasertherapie:

Die folgenden Meßparameter und Daten wurden registriert:

- applizierte Gesamtdosis, angegeben als Leistung in Watt
- Anzahl der einzelnen Laserstrahlapplikationen (shots)
- Komplikationen, wie z. B. Membranenbildung
- Zeitintervall bis zur Notwendigkeit neuerlicher Laserintervention
- mittlere Überlebenszeit der Patienten nach Lasertherapie

II.4. Statistische Methodik

Die ermittelten Meßwerte und Daten wurden unter Berücksichtigung der folgenden statistischen Auswertverfahren gewertet:

A. Beschreibende Statistik der Meßwerte:

A.1. Lagemaße:

Der besseren Übersicht wegen stellt man Untersuchungsergebnisse nicht als eine Liste von Einzelwerten dar, sondern mit charakteristischen Maßzahlen. Als Lagemaß eignet sich der arithmetische Mittelwert $\bar{x}$, also die Summe der Zahlenwerte, geteilt durch deren Anzahl.

Definitionsgleichung: $$\bar{x} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^{n} x_i$$

(n = Anzahl der Meßwerte)

A.2. Streumaße (Dispersion):

Die sog. Streumaße charakterisieren den Schwankungsbereich einer Datenreihe. Die Spannweite (Variationsbreite) R gibt die Differenz zwischen größtem und kleinstem Wert einer Meßreihe an.

Definitionsgleichung: $$R = x_{max} - x_{min}$$

Die Standardabweichung s_x ist das Maß der mittleren Abweichung der Meßwerte vom Mittelwert $\bar{x}$.

Definitionsgleichung: $$s_x = \sqrt{\sum (x_i - x)^2 \cdot (n-1)^{-1}}$$

Die Varianz V entspricht dem Quadrat der Standardabweichung s_x.

A.3. Korrelation:

Als Korrelation bezeichnet man die Abhängigkeit zweier Meßreihen. Je näher sich der Korrelationskoeffizient r einem Wert von + 1 annähert, desto stärker besteht eine Determiniertheit, d. h. "zu jedem beliebigen Wert x gehört ein fester Wert y" ohne aber einen Beweis der Kausalität zu erbringen. Der Korrelationskoeffizient r kann Werte zwischen + 1 (starke Korrelation) und 0 (völlige Ungebundenheit), sowie - 1 (starke negative Korrelation) annehmen.

B. Statistische Prüfverfahren:

Für den Vergleich zweier abhängiger Stichproben (z.B. vor und nach Lasertherapie) eignet sich insbesondere der Wilcoxon- Vorzeichen- Rangtest (43,50). Vergleiche mit einem p-Wert $\leq$ o,o5 werden als signifikant bezeichnet. Das 5 % - Niveau wird in der vorliegenden Arbeit lediglich " comparisanwise " eingehalten, das multiple Signifikanzniveau liegt auf Grund der Vielzahl durchgeführter Vergleiche beträchtlich höher. Die Tests beziehen sich durchgehend auf einseitige Problemstellungen.

III. ERGEBNISSE DER ENDOBRONCHIALEN LASERBEHANDLUNG

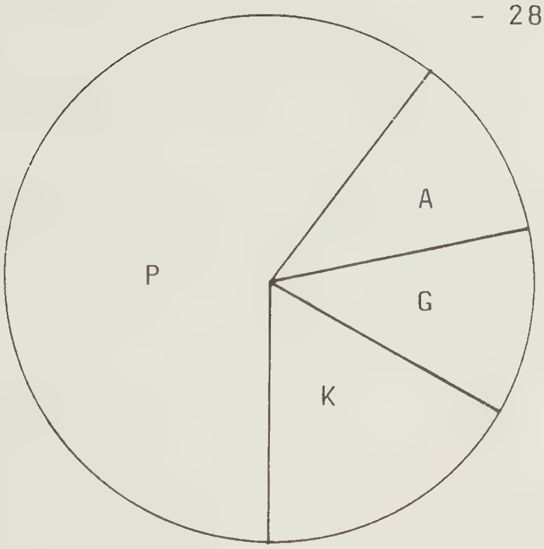
Die Ergebnisse basieren auf 111 Laserbehandlungen im Zeitraum von Juli 1984 bis Juli 1987 an insgesamt 70 Patienten mit malignen Bronchialtumoren, darunter 13 Frauen, entsprechend einem Anteil von 18,6 %.
Der älteste Patient war 84 Jahre alt, der jüngste Patient 43 Jahre alt. Die älteste Patientin zählte 81 Jahre, die jüngste Patientin gerade 37 Jahre.
Es ergibt sich ein Durchschnittsalter der Männer von $\bar{x} = 65$ ($s_x = 12,2$) Jahre und ein Durchschnittsalter der Frauen von $\bar{x} = 56$ ($s_x = 9,4$) Jahre.

Tumorhistologien:

Die Bronchialkarzinome ordnen wir vier pathohistologischen Klassen zu, die Verteilung ist in Abb. 6 als Kreisdiagramm dargestellt. Wir fanden Plattenepithelkarzinome in 60 % (n = 42), kleinzellige Karzinome in 17,1 % (n = 12), großzellige Karzinome in 11,4 % (n = 8) und Adenokarzinome in 11,4 % (n = 8).

Tumorlokalisationen:

Die Tumorlokalisations-Auswertung zeigt eine deutliche Bevorzugung des rechten Hauptbronchus. Bei 58 % unserer Patienten war der Tumor hier zu finden, bei 25 % im linken Hauptbronchus und bei 12 % in der Trachea. In 5 % der Fälle fand sich eine distalere Tumorlokalisation. Die Verteilung wird in Abb. 7 anhand eines Bronchialbaummodells dargestellt.



P = 60 % Plattenepithel-karzinome

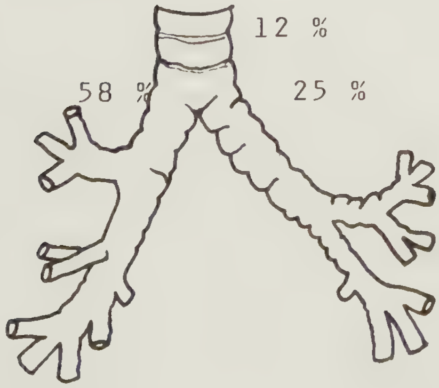
K = 17,1 % Kleinzellige karzinome

G = 11,4 % Großzellige karzinome

A = 11,4 % Adenokarzinome

Abb. 6 zeigt die Verteilung der Tumorhistologien

Abb. 7 zeigt die Verteilung der Tumorlokalisationen:



Trachea: 12 %
Linker Hauptbronchus: 25 %
Rechter Hauptbronchus: 58 %
Distalere Bronchien: 5 %

Karnofsky-Index:

Wir bestimmten den Karnofsky-Index jeweils vor und nach einer Lasertherapie. Es zeigten sich folgende deutliche Verbesserungen:

	$\bar{x}$	s_x
Vor Lasertherapie	38 %	23,1
Nach Lasertherapie	55 %	21,6

Im Vorzeichentest nach Dixon und Mood (49) mit einem Vertrauensbereich von $2\alpha = 0,05$ fanden wir eine hochsignifikante Verbesserung des Karnofsky-Indexes.
Schlüsselt man den Anstieg des Karnofsky-Indexes weiter auf und schaut um wieviele Karnofsky-Stufen das Befinden der Patienten gebessert werden konnte, zeigt sich bei 70 % der Patienten eine Verbesserung des Karnofsky-Indexes um mindestens eine Stufe (= 10 %). Bei 30 % der Patienten konnte eine Verbesserung des Indexes um 10 % erreicht werden, bei 15 % der Patienten eine Verbesserung des Indexes um 20 %, bei 5 % der Patienten eine Verbesserung des Indexes um 30 %, bei 15 % der Patienten eine Steigerung des Indexes um 40 % und bei 5 % der Patienten eine Steigerung um 50 %. Die Verteilung ist nochmals in Abb. 8 anschaulich dargestellt.

Röntgenbefunde:

a. Atelektasen:

Vor der Lasertherapie hatten 67 % der Patienten eine röntgenologisch nachweisbare Atelektase (73 % Lappenatelektasen und 27 % Totalatelektasen) entwickelt. Durch Lasertherapie gelang bei 66 % dieser Patienten eine Wiederbelüftung die im röntgenologischen Korrelat dokumentiert werden konnte.

b. Bronchus- oder Trachealstenosen:

Bei 83 % aller untersuchter Patienten erreichte man eine röntgenologisch nachweisbare Erweiterung von betroffenem Bronchus- oder Tracheallumen.

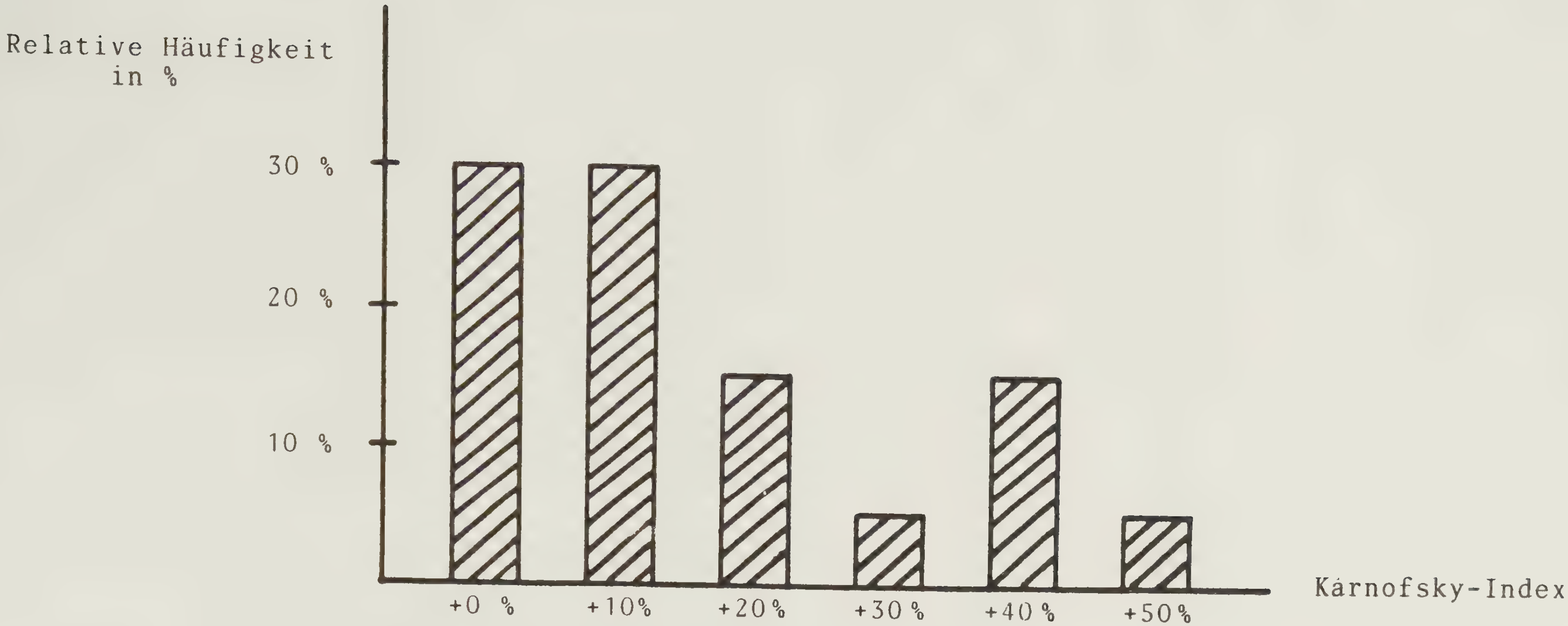


Abb. 8: Relative Häufigkeitsverteilung der Zunahme des Karnofsky-Index nach endobronchialer Lasertherapie bei Patienten mit exophytisch wachsenden Tumoren der zentralen Atemwege (n = 70).

c. Retentionspneumonien:

Radiologisch wurden Retentionspneumonien in 5,4 % der Fälle vor Lasertherapie beschrieben. In zwei Dritteln dieser Fälle gelang eine Rekanalisation, radiologisch konnte bei all diesen erfolgreich rekanalisierten Patienten eine Abheilung oder zumindest eine deutliche Befundverbesserung ("noch geringe Restinfiltrate") dokumentiert werden.

Endoskopische Befunde:

Die endoskopische Dokumentation des Stenosierungsgrades einer Tracheal- oder Bronchialstenose erfolgte mittels einer vierstufigen Bewertungsskala:

Stenosierungsgrad:	
Funktionell ohne Bedeutung (bis 50 % Lumenverengung)	0
Stenosierung 50 - 70 %	1
Subtotaler Verschluß 70 - 90 %	2
Totalverschluß 90 - 100 %	3

Bei 81 % der Patienten erreichte man eine endoskopisch kontrollierte relevante Vergrößerung des Tracheal- oder Bronchiallumens um mind. eine Stufe auf der vierstufigen Bewertungsskala. Bei 62 % der Patienten erreichte die Rekanalisierung sogar eine Verbesserung um 2 oder 3 Stufen auf der vierstufigen Bewertungsskala.
Die Prüfung auf statistische Signifikanz ergab im Vorzeichentest nach Dixon und Mood mit einem Vertrauensbereich von $2\alpha = 0{,}02$ eine hochsignifikante Verbesserung der Lumenweite in der vierstufigen Bewertungsskala: Lasertherapie vermag eine signifikante Erweiterung der Lumenweite eines tumorstenosierten Bronchus oder einer stenosierten Trachea zu bewirken.

Das arithmet. Mittel und die Standardabweichung der quantifiziert bewerteten Stenosegrade vor und nach Lasertherapie zeigen folgende deutliche Verbesserung:

	$\bar{x}$	s_x
Vor Lasertherapie	2,52	0,67
Nach Lasertherapie	0,71	1,14

Es zeigt sich weiterhin, daß Totalverschlüsse durch exophytisch wachsende Tumore (Grad 3 der Bewertungsskala) prognostisch viel ungünstiger als Stenosen (Grad 0 - 2) sind: Bei 75 % der Therapieversager der endobronchialen Laserbehandlung lagen Totalverschlüsse der Hauptbronchien vor, während die restlichen 25 % der Therapieversager sich gleichmäßig auf die Stenosegrade 0 - 2 verteilten.

Lungenfunktionsprüfungen:

Die Ergebnisse der Lungenfunktionsmessungen sind in den Tabellen 2 und 3 niedergelegt. Angegeben sind die ausgewerteten Meßwerte jeweils vor und nach Lasertherapie, in Tabelle 2 bei einer Tumorlokalisation in der Trachea, in Tabelle 3 bei einem Tumorwachstum distal der Trachea. Als Lungenfunktionsmeßwerte wählten wir die <u>Vitalkapazität,</u> die <u>absolute</u> u. <u>relative</u> <u>Ein-Sekunden-Kapazität,</u> die <u>totale</u> <u>Resistance,</u> die <u>Conductance</u> sowie den <u>Sauerstoff-</u> und <u>Kohlendioxidpartialdruck</u> im Blut. Als statistische Angaben berechneten wir das <u>arithmet. Mittel,</u> die <u>Standardabweichung,</u> die <u>Varianz</u> und die <u>Spannweite</u> der Meßwerte. Die statistische Auswertung der Meßergebnisse erfolgte nach den Kriterien wie unter II.4. angegeben. Siehe dazu auch Abbildung 9 bis 11.

In Tabelle 2 und 3 werden folgende Abkürzungen verwendet:

Abkürzungen	VC	Vitalkapazität in ml
	FEV_1abs.	Absolute Ein-Sekunden-Kapazität in ml
	FEV_1rel.	Relative Ein-Sekunden-Kapazität in ml
	R_t	Totale Resistance in kPa. l^{-1} . s
	paO_2	Sauerstoffpartialdruck in kPa
	$paCO_2$	Kohlendioxidpartialdruck in kPa
	C	Conductance in l/kPa . l^{-1}. s
	$\bar{X}$	Arith. Mittelwert
	σ	Standardabweichung
	R	Spannweite
	V	Varianz

Tabelle 2 Lungenfunktion vor und nach der Lasertherapie bei Tumorlokalisation in der <u>Trachea:</u>

Parameter:		$\overline{X}$	σ	V	R	Signifikanz:*
VC	vor	3104	720		1720	+
	nach	3320	886		1810	
FEV_1	vor	2028	856		2000	+
	nach	2252	564		1600	
FEV_1 rel.	vor	63,1	18,6		47,1	--
	nach	68,5	3,5		31,3	
R_t	vor	0,42	0,29	0,08	0,76	--
	nach	0,33	0,16	0,03	0,36	
C	vor	3,2	2,1		6,0	--
	nach	3,4	1,7		4,4	
paO_2	vor	9,18	1,00	1,00	3,0	--
	nach	9,02	0,69	0,48	1,7	
$paCO_2$	vor	5,00	0,25	0,06	0,6	+
	nach	4,82	0,30	0,09	0,8	

---

*

+ $\hat{=}$ p-Wert aus Vorzeichen - Rangtest $\leq 0,05$

Tabelle 3 Lungenfunktion vor und nach der Lasertherapie bei Tumorlokalisation distal der Trachea:

Parameter		$\overline{X}$	σ	V	R	Signifikanz:*
VC	vor	2378	947		3350	+
	nach	2643	839		3400	
FEV_1	vor	1444	566		2270	+
	nach	1550	498		1978	
FEV_1 rel.	vor	61,5	10,9		41,1	--
	nach	60,4	15,2		55,5	
R_t	vor	0,49	0,26	0,07	0,86	+
	nach	0,36	0,16	0,03	o,46	
C	vor	2,7	1,4		4,9	+
	nach	3,4	1,8		6,0	
paO_2	vor	8,66	1,41	1,98	4,2	+
	nach	9,18	1,49	2,20	5,6	
$paCo_2$	vor	4,76	0,53	0,28	2,2	+
	nach	4,68	0,55	0,30	2,6	

* + = p-Wert aus Vorzeichen - Rangtest $\leq$ 0,05

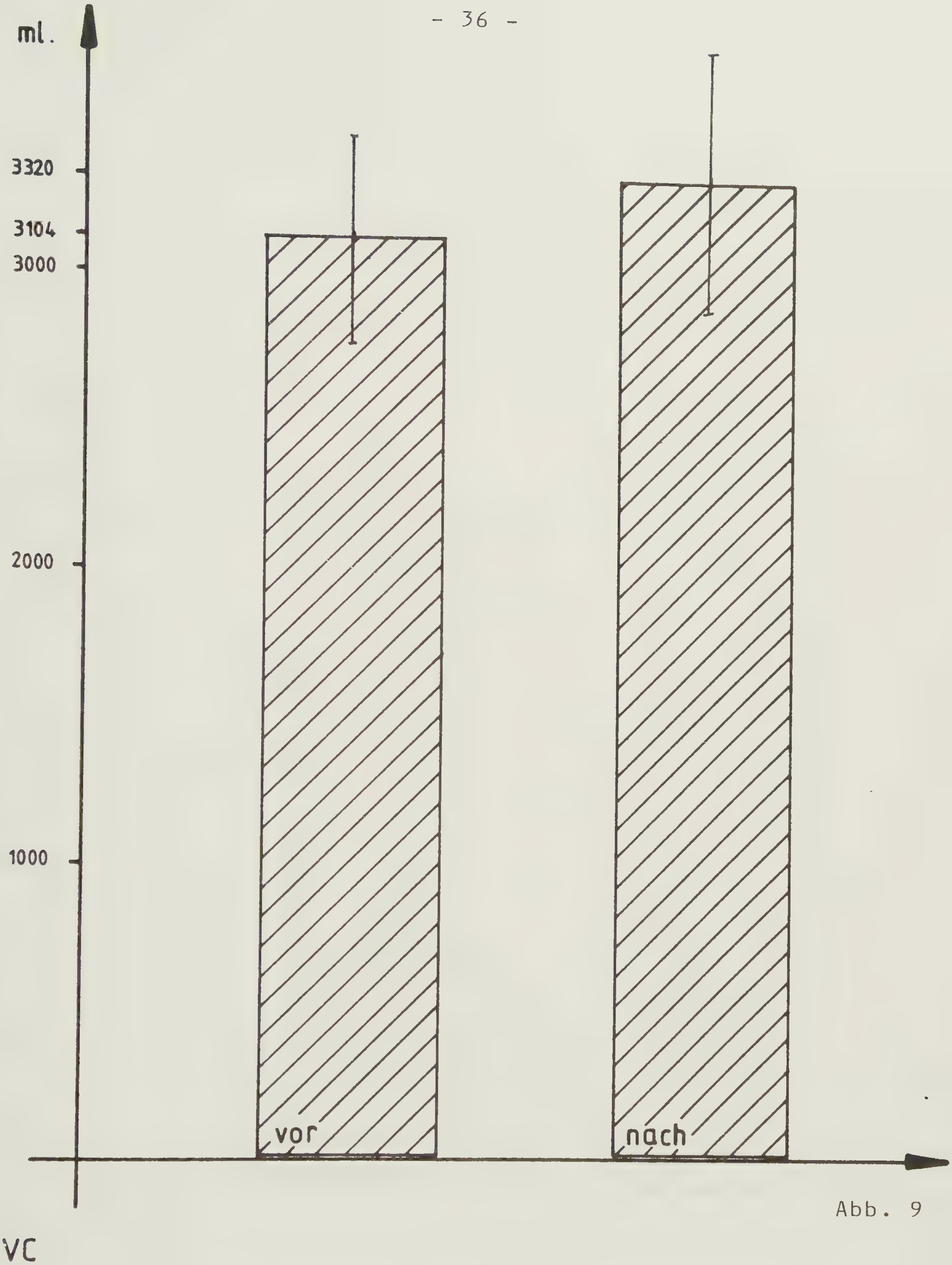


Abb. 9

Abb. 9 zeigt das Verhalten der Vitalkapazität in ml vor und nach Laserbehandlung bei in der Trachea lokalisierten Tumoren.

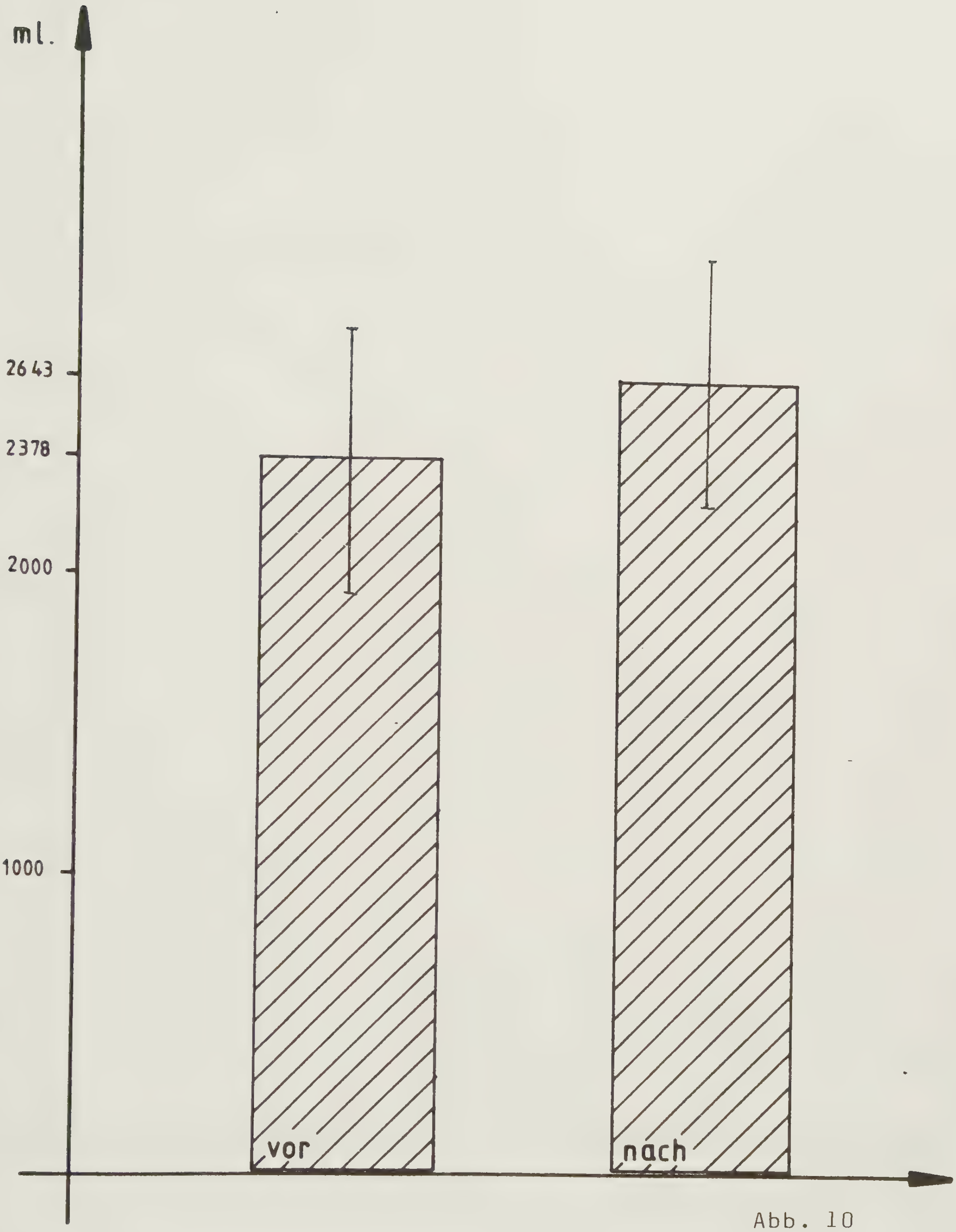


Abb. 10

VC

Abb. 10 zeigt das Verhalten der Vitalkapazität (VC) in ml vor und nach Laserbehandlung bei in den Hauptbronchien lokalisierten Tumoren.

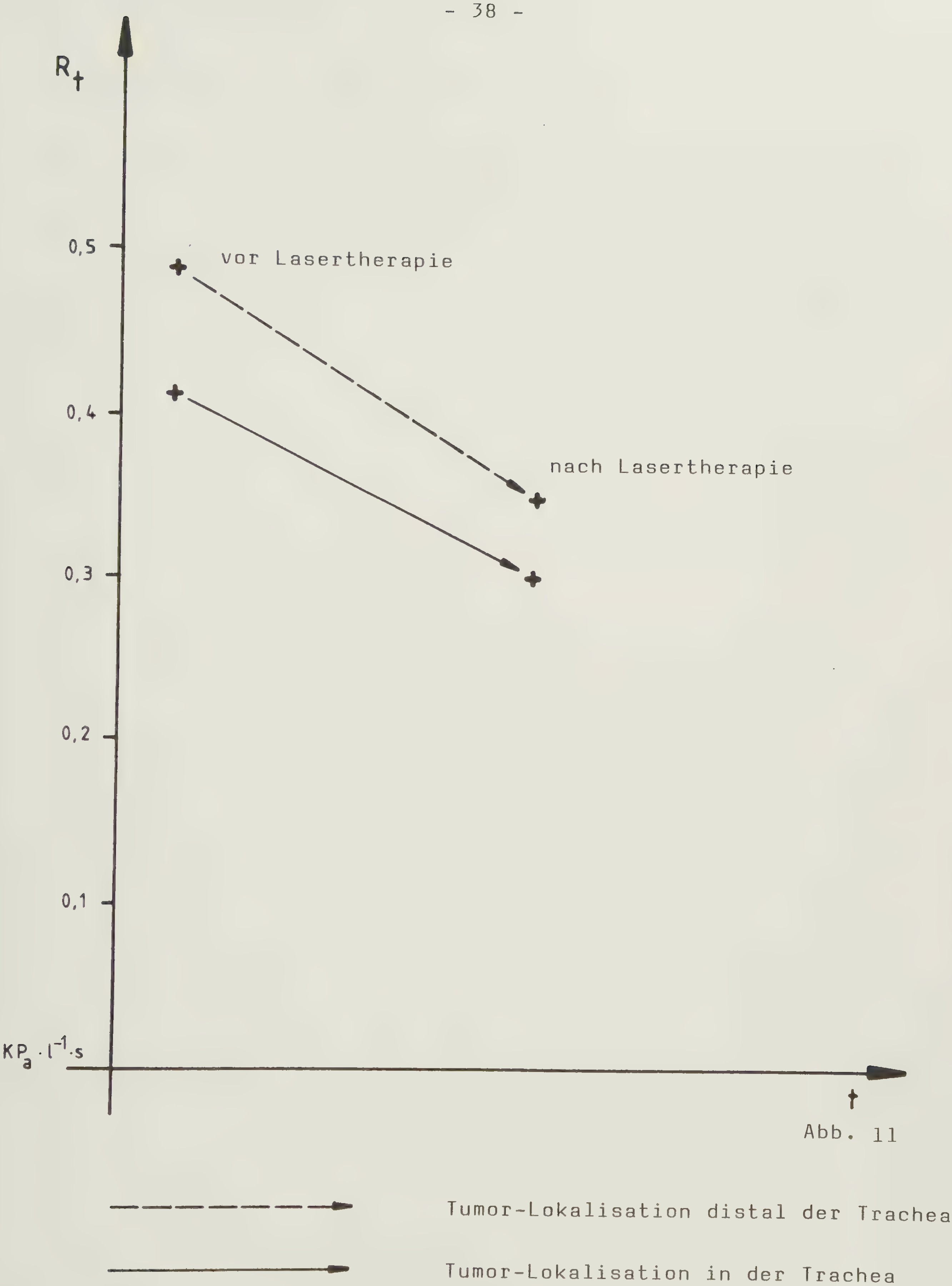


Abb. 11

Abb. 11 zeigt die Verminderung der Resistance tot. durch Lasertherapie, dargestellt durch zwei getrennte Vektoren für zwei verschiedene Tumorlokalisationen.

Intervall zwischen zwei Laserbehandlungen:

Bei 21 Patienten (30 %) wurden nach einem zeitlichen Intervall erneute Laserbehandlungen erforderlich. Das durchschnittliche Intervall zwischen zwei Sitzungen betrug 5,25 Wochen, entsprechend 36 - 37 Tagen. In Einzelfällen wurden bis zu fünf Laserbehandlungen in Folge mit 4 - 8wöchigem Abstand erfolgreich durchgeführt.

Komplikationen:

a. Letale Komplikationen

Unter der Lasertherapie ist kein Patient verstorben.

Bei drei Patienten (d. h. 4,2 %) trat innerhalb eines 72 Stunden-Intervalls nach Lasertherapie der Tod ein. Beim ersten Fall handelte es sich um eine moribunde achtzigjährige Patientin mit einem Ösophagus-Karzinom, das in das Bronchialsystem eingebrochen war und nun den rechten Hauptbronchus und die Trachea stenosierte. Die Laserbehandlung mit anschließendem Einlegen eines Metall-Draht-Spiraltubus zum Offenhalten des Lumens der Atemwege führte zu keiner Lebensverlängerung; die Patientin verstarb an der allgemeinen Tumorkachexie.
Beim zweiten Todesfall handelte es sich um einen fünfundsiebzigjährigen Patienten mit der Einweisungsdiagnose eines zentral stenosierenden Plattenepithelkarzinoms des linken Hauptbronchus, das zur Totalatelektase der linken Lunge geführt hatte. Bei der Lasersitzung gelang es nicht den linken Hauptbronchus zu rekanalisieren, das postoperative Röntgenbild zeigte weiterhin eine Totalatelektase der linken Lunge. 64 Stunden nach der Lasertherapie verstarb der Patient trotz intensivmedizinischer Intervention. Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung fand sich ein 13 cm im Durchmesser großer, weitgehend nekrotischer Tumorherd mit einer fast vollständigen Resorption des linken Lungenunterlappens. Von hier aus war eine Metastasierung in die parabronchialen und Lungenhiluslymphknoten erfolgt, die bis zu 6 cm großen tumorösen Lymphknoten brachen in das Lumen des linken Hauptbronchus und der Trachea ein, hier führten die Tumormassen durch ihr exophytisches Wachstum letztlich zur Totalatelektase der linken Lunge. Der Patient verstarb in Folge der zunehmenden respiratorischen Insuffizienz und eines progredienten Nierenversagens bei vorbestehender chronischer Niereninsuffizienz.
Der dritte Todesfall betraf eine sechsundsechzigjährige Patientin. Anamnestisch war ein jahrelanger exzessiver Alkohol- und Nikotinabusus bekannt. Die Folge war eine äthyltoxische Leberzirrhose und rezidivierende Pankreatiden.

Zusätzlich fand sich ein exophytisch wachsendes Bronchuskarzinom ausgehend vom rechten Hauptbronchus. Dies hatte zu einer Retentionspneumonie im rechten Unterlappen geführt. Insgesamt war der Allgemeinzustand der Patientin vor Lasertherapie bereits sehr schlecht. Bei der Lasersitzung gelang es, große Teile der exophytisch wachsenden Tumormassen, die den rechten Hauptbronchus im Carinabereich verlegten, zu beseitigen und große Mengen poststenotisch gelegenen eitrig-schleimigen Sekretes abzusaugen; dennoch verstarb die Patientin 48 Stunden postoperativ laut pathologischem Gutachten an einer frischen abszedierenden Retentionspneumonie im rechten Lungenunterlappen bei chronischer Pneumonie in den übrigen Anteilen der rechten Lunge.

b. Nicht letale Komplikationen

Bei fast jeder Lasertherapie kommt es methodenimmanent zu leichteren Blutungen. Diese sistierten meist spontan oder konnten durch oberflächliche Koagulation mit dem Laser zum Stillstand gebracht werden. War in seltenen Fällen die Blutung stärker, konnte diese durch Aufbringen von Noradrenalin (1 : 10 000 verdünnt) auf die Blutungsquelle zum Stehen gebracht werden.

III.2. Kasuistik

Die zum Zeitpunkt der Laserintervention fünfzigjährige Patientin mit langer Raucheranamnese war im November 1984 wegen zunehmender Hustenanfälle, Hämoptysen und Dyspnoe in hausärztlicher Behandlung. Die daraufhin veranlasste Röntgenaufnahme des Thorax zeigte in der p.-a. Projektion eine Teilatelektase des linken Oberlappens, die Hilustomographie eine ausgeprägte Stenosierung des linken Hauptbronchus und des Oberlappenabganges.
Die bronchoskopische Abklärung des Befundes ergab die Diagnose eines exophytisch wachsenden Tumors mit kleinzelliger Histologie. Der linke Hauptbronchus war bis auf ein minimales Restlumen stenosiert, der linke Oberlappenabgang erheblich eingeengt. Wegen zunehmender Ruhedyspnoe und akut reduziertem Allgemeinzustand erfolgte die Überweisung zur Lasertherapie in unsere pneumologische Abteilung.

Lungenfunktion:	Vitalkapazität:	1650 ml
	Ein-Sekunden-Kap.:	1100 ml
	Rel. Ein-Sek.-Kap.:	66,6 %
	Resistance:	0,70 kPa · l^{-1} · s
	Sauerstoffpartialdruck:	9,1 kPa
	Kohlendioxidpartialdruck:	4,3 kPa

Nach Kontrollbronchoskopie nun Lasertherapie mit Abtragung des obstruierenden Tumorgewebes und Rekanalisation bis zur normalen Lumenweite in einer Sitzung.
Die Atelektase konnte durch diese Rekanalisation mit anschließender Reventilisation vollständig beseitigt werden, die Ruhedyspnoe war aufgehoben.

Lungenfunktion:	Vitalkapazität:	3050 ml
	Ein-Sekunden-Kap.:	1600 ml
	Rel. Ein-Sek.-Kap.:	52,5 %
	Resistance:	0,24 kPa · l^{-1} · s
	Sauerstoffpartialdruck:	11,5 kPa
	Kohlendioxidpartialdruck:	4,0 kPa

Neben einer deutlichen röntgenologischen fand sich auch eine erhebliche Verbesserung des lokalen Befundes in der Kontrollbronchoskopie. Die Patientin befindet sich nun in gutem Allgemeinzustand.
Danach Einleitung einer Chemotherapie mit den Zystostatika des ACO-Schemas (Adriblastin, Endoxan, Vincristin) in vier Zyklen und Erreichen einer Vollremission.
Eine anschließend durchgeführte Second-look-Operation in der Thoraxchirurgischen Abteilung der Universitätskliniken ergab die Indikation zur linksseitigen Pneumonektomie.
Nach der komplikationslosen Pneumonektomie links ist die Patientin seit drei Jahren rezidivfrei, Metastasen sind nicht nachweisbar.

IV. DISKUSSION

Die Prognose der malignen Bronchialtumoren ist generell schlecht - allenfalls 5 - 10 % der Erkrankten können auf Dauer geheilt werden. Aber nicht nur die systemische Tumorerkrankung und die Tumorkachexie verkürzen die Lebenserwartung, sondern gerade auch lokale Komplikationen wie Atelektasenbildung, poststenotische Pneumonien, Bronchialobstruktion mit funktionell-respiratorischen Auswirkungen und Tumorblutungen vermindern die Lebensqualität ganz erheblich.

Als Palliativmaßnahme bietet sich bei exophytisch wachsenden und stenosierenden Tumoren des Bronchialsystems die Laserbehandlung an. Ziel dieser Therapieform ist die rasche Rekanalisation von Trachea oder Bronchien und damit eine Verbesserung der Ventilation. Weitere Therapieziele sind das Verhüten oder Behandeln von Atelektasen, Retentionspneumonien und von Tumorblutungen.

In dieser Arbeit wurde anhand zahlreicher Parameter die Wertigkeit und klinische Relevanz dieser Methode überprüft. Die Ergebnisse basieren auf 111 Laserbehandlungen an 70 Patienten.

Die Altersverteilung mit einem Erkrankungshäufigkeitsgipfel im sechsten Lebensjahrzehnt und die Geschlechtsverteilung mit starkem Überwiegen des männlichen Geschlechtes im Verhältnis 6 : 1 entsprechen den Angaben anderer Autoren (1, 17, 29). Die Verteilung der Tumorhistologien mit einem großen Kontingent an Plattenepithel-Karzinomen von 60 % und 17,1 % kleinzelligen Karzinomen spiegeln ebenfalls vergleichbare Literaturangaben (17, 48).

Überrascht hat das Ergebnis der Tumorlokalisationen. Hier zeigte sich eine deutliche Bevorzugung des rechten Hauptbronchus und des Bronchus intermedius mit 58 % Häufigkeit, hingegen fanden sich nur 12 % der Tumore in der Trachea und 25 % im linken Hauptbronchus. 5 % der Tumore fanden sich schließlich in den noch distaleren Bronchien, die Bevorzugung des rechten Hauptbronchus wird von anderen Autoren ebenso beschrieben (4, 13, 30, 44).

Die Raucher-Anamnesen zeigen, daß 80 % der untersuchten Patienten einen jahrzehntelangen Zigarettenmißbrauch betrieben.

Röntgenbefunde

Das eindruckvollste Ergebnis bei den Röntgenbefunden war die erfolgreiche Beseitigung einer Atelektase mit einer 66 %igen Erfolgsquote. Die Wiederbelüftung einer Atelektase bedeutet Prophylaxe und Therapie schwerer respiratorischer Funktionseinbußen und pulmonaler Krankheitsbilder wie poststenotischer Pneumonien und Besiedelung mit Anaerobiern und Gangränbildung oder Abszedierung. Wünschenswert wäre eine funktionelle Kontrolle der Re-Perfusion von atelektatischen Bezirken gewesen, hätte jedoch den Rahmen der Studie wegen des Aufwandes von Perfusionsszintigraphie und Pulmonalisangiographie aber bei weitem gesprengt. Weiterhin konnte bei 83 % der Patienten tomographisch die Erweiterung des Bronchus- oder Tracheallumens dokumentiert werden. Direkt vergleichbare Ergebnisse anderer Untersucher liegen nicht vor. Häußinger (28) findet bei wesentlich kleinerer Fallzahl (n = 9) eine radiologisch kontrollierte Erfolgsquote von 66 % bei der Eröffnung kompletter Obstruktionen und der Reexpandierung von Atelektasen. In einer zweiten Untersuchung findet Häußinger (27) dann bei einer größeren Fallzahl (n = 65) bei 72 % der gelaserten Patienten eine "günstige Veränderung des röntgenologischen Befundes (Thorax-Übersicht, konventionelles Tomogramm, Computertomogramm)." Andere Autoren geben explizit keine Röntgenbefundauswertungen an, sondern beschränken sich auf eine endoskopische Beurteilung des Lokalbefundes nach der Lasertherapie.

Endoskopiebefunde

Korrespondierend zur tomographisch dokumentierten Rekanalisationsquote von 83 % liegt die endoskopisch kontrollierte Rekanalisationsquote bei 81 %. Bei 62 % der Patienten lassen sich sogar Lumenerweiterungen von zwei oder drei Stufen auf der vierstufigen Bewertungsskala nachweisen. Auch der statistische Prüftest zeigt eine hochsignifikante Verbesserung der Lumenweite. Andere Autoren erreichten endoskopisch kontrollierte Rekanalisationsquoten von 56 % (30) bis 92 % (38). Lediglich Millard (27) erreichte eine Erfolgsquote von nur 44 %. Dies war am ehesten aber durch eine unterschiedliche apparative Ausstattung bedingt. Er verwendete für seine 1984 publizierten Ergebnisse noch einen Argonlaser.

Die größten Fallzahlen erreicht Dumon (12), er erreicht bei 280 Patienten eine 87 %ige Erfolgsquote.

In Übereinstimmung mit Häußinger (27), Mehta (38) und Shapshay (44) fanden wir die höchste Mißerfolgsquote bei Totalverschlüssen, hier gab es dreimal soviele Therapieversager wie in der Gruppe der partiellen Okklusionen:
Totalverschlüsse sind wohl deshalb prognostisch viel ungünstiger als Stenosen, da die anatomischen Leitstrukturen zur Orientierung im Bronchialsystem nicht mehr erkennbar sind und, wie bei Emslander (14) aufgeführt, sind bei einem stattgehabten Totalverschluß die schrumpfungsbedingten Verziehungen so groß, daß das Ausmaß des intraluminaren Tumorverlaufs nicht mehr eindeutig abgeschätzt werden kann.

Lungenfunktionsmessungen

Wir haben umfangreiche Lungenfunktionsanalysen zur Bewertung der Laserbehandlung herangezogen. Vergleichbare Untersuchungen anderer Autoren liegen bislang nicht vor. Getrennt nach Lungenfunktionsmessungen bei Tumorlokalisation in der Trachea und Lokalisation distal der Trachea ergeben sich z. T. statistisch eindeutige Veränderungen, die auf hohem Signifikanzniveau abgesichert werden konnten. Die Vitalkapazitäten konnten bei Tumorlokalisation in der Trachea im Mittel von 3104 ml auf 3320 ml, bei Bronchiallokalisation von 2378 ml auf 2643 ml angehoben werden.
Interessant ist das Verhalten der Resistance R_t:
Die besondere Bedeutung der Resistance-Werte liegt in der Messung unter realistischen physiologischen Bedingungen bei ruhiger, ausgeglichener Atmung und nicht wie beim Atemstoßtest nach maximaler Inspiration und nachfolgender forcierter Expiration. Bedeutsam ist weiterhin die Unabhängigkeit der Meßergebnisse vom Kooperationsvermögen des Patienten.

Bei Tumorlokalisation in der Trachea konnten wir eine Verminderung der Resistance von durchschnittlich 0,42 auf 0,33 kPa · l^{-1} · s erreichen und bei weiter distal gelegenen Okklusionen eine Verminderung von 0,49 auf 0,36 kPa · l^{-1} · s bewirken. Nach Lasertherapie wurde somit im Mittel ein normaler bronchialer Strömungswiderstand gefunden. Der Abfall der totalen Resistance (R_t) nach Lasertherapie ist als ein wesentlicher Therapieerfolg anzusehen: Der Abfall des Strömungswiderstandes in den zentralen Atemwegen auf Normwerte bedeutet für den Patienten eine erhebliche Verminderung der Atemarbeit und damit eine Verbesserung der Lebensqualität (22, 35, 46).
Die absolute Ein-Sekunden-Kapazität verbesserte sich von 2028 ml auf 2252 ml bei Tracheallokalisation und von 1444 ml auf 1550 ml bei Bronchiallokalisation.
Die Conductance vergrößerte sich durch die Behandlung von 3,2 auf 3,4 l/kPa · l^{-1} · s bei Tracheallokalisation und von 2,7 auf 3,4 l/kPa · l^{-1} · s bei Lokalisation distal der Trachea.

Vergleichbare detaillierte Ergebnisse aus der Literatur fehlen.

Die Atemgase zeigen nach Lasertherapie ebenfalls eindeutige Veränderungen. Der Sauerstoffpartialdruck steigt bei der Tumorlokalisation distal der Trachea durch die Behandlung um 0,5 kPa, bei Tumorlokalisation in der Trachea um 0,02 kPa an. Der Kohlendioxidpartialdruck fällt um 0,1 kPa bei Tumorlokalisation distal der Trachea bzw. um 0,18 kPa bei trachealer Tumorlokalisation. Emslander (14) untersuchte bei 83 Patienten den Verlauf der arteriellen Sauerstoffpartialdrücke. Er fand eine Verbesserung des paO_2 um 0,6 kPa nach der Laserbehandlung. Dierkesmann (9) beschreibt in einer Kasuistik den Fall eines sechsundsechzigjährigen Patienten mit einem, den linken Hauptbronchus verlegenden Tumor. Durch erfolgreiche Rekanalisation konnten die art. Blutgaswerte erheblich verbessert werden (paO_2-Anstieg um 1,9 kPa, $paCO_2$-Abfall um 0,4 kPa). In einigen Einzelfällen erreichten auch wir solche Verbesserungen (paO_2-Anstiege von über 2 kPa und $paCO_2$-Abfälle von 1,1 kPa), in den meisten Fällen aber waren die art. Atemgaswertverbesserungen trotz statistischer Signifikanz

eher gering ausgefallen. Ein Grund hierfür könnte die Irreversibilität von Perfusionsdefekten in zu lange bestehenden Atelektasen sein. Zur genaueren Untersuchung hätte es eines erheblich größeren Studienaufwandes bedurft, z. B. der Durchführung perfusionsszintigraphischer oder pulmonalangiographischer Untersuchungen jeweils vor und nach Lasertherapie.
Darüberhinaus spiegeln die Blutgaspartialdrücke die pulmonale Gesamtfunktion (Ventilation, Perfusion und Diffusion), so daß hier besonders vorbestehende pulmonale, tumorunabhängige Erkrankungen zu berücksichtigen sind (z. B. chronisch obstruktive Bronchitis, Emphysem etc.).
In einer Reihe von Fällen gelangen sehr gute Behandlungserfolge: Vergrößerungen der Vitalkapazität um über 1200 ml und eine Abnahme der Resistance um ca. 0,70 kPa $\cdot$ l^{-1} $\cdot$ s sind mehrfach erreicht worden. Bei der Enge des therapeutischen Spektrums bei der Behandlung eines stenosierenden Tracheal- oder Hauptbronchustumors ist die Lasertherapie oft die einzige Rettung vor dem drohenden Erstickungstod, da sie bei gegebener Indikation rasch in der Lage ist eine Verbesserung der Ventilation herbeizuführen. Auch wenn in solchen Fällen die Verbesserung von Lungenfunktion oder Atemgasstatus nur gering ausfällt, so ergibt sich trotzdem ein großer therapeutischer oder palliativer Nutzen, da die Atemarbeit dieser Patienten gemindert wird, was subjektiv mit einer Verminderung der Dyspnoe einhergeht. Daß sich bestimmte Lungenfunktionsparameter nicht gravierend verbessert haben liegt z. T. auch an dem prophylaktischen Einsatz der Laserintervention:
Der Tumor wird häufig abgetragen bevor er ernste respiratorische Funktionseinbußen hervorrufen kann. Bei Beurteilung der Lungenfunktionsmeßwert-Reihen nach Lasertherapie geht dieser Fall dann als nur geringfügige Verbesserung der Parametergrößen ein, obwohl die Laserintervention an sich erfolgreich und den Erwartungen gerecht wurde.

Die einzelnen <u>Laser-Gesamtdosen</u> (durchschnittlich 6431 Watt, verteilt auf 115 Impulse) waren in keiner Weise zu Behandlungserfolg, Komplikationsrate oder Tumorhistologie in Korrelation zu bringen.
Das zeitliche <u>Intervall zwischen zwei Laserbehandlungen</u> betrug durchschnittlich 36 - 37 Tage. Wir haben 21 Patienten einer

wiederholten Lasertherapie zugeführt. Aussagen über Intervalle zwischen zwei Laseranwendungen und eine Korrelation mit den Tumorhistologien sind bei dieser geringen Fallzahl nur bedingt möglich. Nach Maaßen (36) ist die Dauer des Erfolges der Rekanalisation abhängig von der Tumorhistologie. Beim Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom muß mit einer Restenosierung innerhalb von 3 - 6 Wochen gerechnet werden. Somit beträgt die Rekanalisierungsfrequenz 1 bis 2 Sitzungen alle 3 bis 6 Wochen. Wir fanden eine durchschnittliche Rekanalisierungsfrequenz von 5,25 Wochen, liegen also im oberen Bereich der von Maaßen mitgeteilten Behandlungshäufigkeiten.

Neue Wege zur Verlängerung dieser Behandlungsintervalle zeigt Macha (35), der 106 Patienten mit inoperablen, den zentralen Bronchialbaum stenosierenden, malignen Tumoren einer endobronchialen Kleinraumbestrahlung mit Iridium-192 in hoher Dosierung unterzog. Die Behandlung erfolgte mit einer "afterloading"-Technik, wobei vor Einlegen der after-loading-Sonde der endobronchiale Weg mittels Nd:YAG-Laser gebahnt wurde. Bei 75 % aller Patienten fand er eine endoskopisch kontrollierte deutliche Tumorregression, röntgenologisch wurde die Befundverbesserung bei 60,7 % der Patienten erfaßt. Im Gegensatz zur Laserbehandlung endet bei dieser Therapieform die therapeutische Reichweite nicht an der Bronchialwand, sondern es kann auch intramural oder peribronchial gelegenes Tumorgewebe erfaßt werden.

Komplikationen

Die zähen, membranartigen fibrinösen Wandbeläge, die sich 24 - 48 Stunden nach einer Laserbehandlung auf dem Eingriffsgebiet bilden können, können, wie bereits im Methodikteil beschrieben, ohne große Probleme im Rahmen einer Kontrollbronchoskopie mittels Biopsiefaßzange mechanisch entfernt werden (13, 14, 27). Die gravierendste Komplikation der endobronchialen Lasertherapie ist die letale Blutung. Während tödliche Blutungen in der Literatur mit einer Frequenz von 1 % (27, 46) bzw. 0,8 % (14), 0,23 % (42) angegeben werden, konnte in allen unseren Behandlungsfällen jede auftretende Blutung durch gezielte Maßnahmen sicher zum Sistieren gebracht werden. Meist genügte eine oberflächliche Laser-Koagulation, selten mußte die Blutungsquelle durch Komprimieren mit adrenalingetränkten (Suprarenin 1 : 10 000) Mulltupfern behandelt werden. Personne (42) konnte hingegen bei zweien seiner 1310 Laserpatienten die Blutung nur durch eine Notlobektomie beherrschen.
Weitere lebensbedrohliche Komplikationen von Seiten der Anästhesie oder der bronchoskopischen Technik (Pneumothorax, Tracheaperforation) traten in keinem Fall auf.
Unter der Lasertherapie ist keiner unserer Patienten verstorben. Die postoperative Letalitätsquote von 1,8 % liegt in der Größenordnung der in der Literatur angegebenen Werte von 0,35 % (44), 0,5 % (27), 1,26 % (47) oder 2,0 % (30). Im Ergebnisteil sind unsere drei postoperativen Todesfälle in Form von Kurzkasuistiken dargestellt. Man kann zeigen, daß alle drei Todesfälle keine eigentlichen Komplikationen der Lasertherapie waren. Alle drei Patienten kamen in einem moribunden Zustand mit weit vorangeschrittener Grunderkrankung zur Aufnahme, die patholog.-anatom. Gutachten erbrachten als kausale Todesursache immer unmittelbare Komplikationen der Tumorkrankheit und nicht etwa Komplikationen einer Lasertherapie. Selbstkritisch ist anzumerken, daß der schlechte Allgemeinzustand dieser moribunden drei Patienten eigentlich eine Kontraindikation zur Durchführung einer Lasertherapie gewesen wäre. Personne (42) schreibt hierzu "Death is not so much a complication of the technique as an error in selection".

Angesichts des hohen Behandlungsrisikos bei respiratorisch insuffizienten Risikopatienten mit meist erheblich fortgeschrittener Grunderkrankung und Eingriffsdauern von 60 min. und länger ist die Laserbehandlung insgesamt als ein relativ sicheres Therapieverfahren einzustufen.

Therapieversager

Hauptursache des Therapieversagens war in 75 % der Fälle ein Totalverschluß eines Bronchus: Das wichtigste lasertherapeutische Problem bei Bronchialverschlüssen ist das Fehlen von orientierenden anatomischen Leitstrukturen. Oftmals war durch Atelektasenbildung mit nachfolgender Schrumpfung und Verziehung des Lungengewebes die Orientierung in den Atemwegen zusätzlich erschwert, was auch von anderen Autoren so gesehen wird (3, 5, 27, 38, 44). Aber auch wenn die Rekanalisierung eines total verschlossenen Hauptbronchus gelingt, ist eine Verbesserung des pulmonalen Gasaustausches nur dann gewährleistet, wenn die entsprechende Pulmonalarterie noch durchblutet wird. Bei Verschluß der versorgenden Pulmonalarterien durch Tumorkompression von außen oder durch Tumorinfiltration erbringt die Rekanalisierung des verschlossenen Bronchus funktionell lediglich eine zusätzliche Totraumvergrößerung mit all ihren negativen pathophysiologischen Auswirkungen. Eine Indikation zur Laserbehandlung besteht in diesen Fällen des langbestehenden Totalverschlusses im allgemeinen nicht. Diesbezüglich stehen unsere Ergebnisse in völliger Übereinstimmung mit denen anderer Autoren (8, 27, 28, 31, 36, 46). Häußingers Arbeitsgruppe (28) behandelt nur dann Fälle von komplettem Verschluß eines Haupt- oder Lappenbronchus, wenn durch Röntgendiagnostik dokumentiert ist, daß die Atelektase nicht länger als 4 Wochen besteht.

Überlebenszeiten

Häußinger und Huber (27, 28) führten nach Lasertherapie eine längere Verlaufsbeobachtung eines Patientenkollektives mit malignen Bronchialtumoren durch. Die mittlere Überlebenszeit betrug nach erfolgloser Laserbehandlung 2,5 Monate. Nach erfolgreicher Laserrekanalisierung überlebten die Patienten im Schnitt 5,5 Monate. Emslander untersuchte 63 laserbehandelte Patienten mit malignen endobronchialen Tumorstenosen. Ein halbes Jahr nach der Lasertherapie waren 8 Patienten an der Progredienz des Tumorleidens verstorben. Beim Rest der Patienten war in 72 % der Fälle der Bronchus an der koagulierten Stelle noch offen, die Mehrzahl der Patienten profitierte also noch mindestens 6 Monate von einer erfolgreichen Lasertherapie. Eine Überlebenskurve nach der Kaplan-Meier-Methode erarbeitete Brutinel (3): Die mittlere Überlebensdauer nach erfolgreicher Lasertherapie betrug 216 Tage (ca. 7 Monate). Die 1-Jahres-Überlebensquote lag bei primären Lungenmalignomen nach erfolgreicher Lasertherapie bei 28 %
Eine kumulierte Überlebenskurve erstellte Hetzel (30) mit einem 100 Patienten umfassenden Behandlungskollektiv. Bei 68 % der Patienten war die Laserbehandlung erfolgreich. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei nur 18 %, vielleicht mitverursacht durch seine andere apparative Ausstattung. Er verwendete für seine 1985 publizierten Ergebnisse bei 14 Patienten noch einen Argon-Laser, bei 84 Patienten setzte er ein flexibles Bronchoskop ein. Allerdings gibt es keine kontrollierten prospektiven Studien zur Fragestellung der tatsächlichen Lebensverlängerung durch Lasertherapie, da man aus ethischen Gründen keine Kontrollpatientengruppe bilden und dieser eine palliativ wirksame Behandlung verweigern kann.

Karnofsky-Index

Interessantestes Ergebnis der Studie aber bleibt die hochsignifikante Verbesserung des Karnofsky-Indexes der Patienten nach Lasertherapie. In Zusammenarbeit mit dem betreuenden Stationsarzt wurden die Patienten vor und nach der Lasertherapie einer Stufe des Karnofsky-Indexes zugeordnet. Es zeigte sich eine Erhöhung des mittleren Indexes von durchschnittlich 38 % auf 55 %. Wie im Ergebnisteil genauer aufgeschlüsselt, konnte bei 70 % der Patienten eine Verbesserung des Indexes um mindestens eine Stufe erreicht werden. Gelb (22) untersuchte 93 Patienten mit Malignomen der Trachea und Hauptbronchien. Das Kollektiv ist von Altersstruktur, Tumorhistologien und Tumorlokalisationen gut mit unserem Behandlungskollektiv vergleichbar. Er fand eine Verbesserung des mittleren Karnofsky-Indexes von 42 % auf 59 %, also wie in unserer Studie ebenfalls eine Verbesserung um 17 %. War der Hauptbronchus allerdings prätherapeutisch vollständig verlegt ("complete obstruction cases") konnte der Karnofsky-Index um lediglich 5 % (von 38 % auf 43 %) angehoben werden. Weitere Studien mit Auswertung des Karnofsky-Indexes liegen in der Literatur nicht vor.

Die Verbesserung der Lebensqualität ist vornehmlichstes Ziel palliativen Helfens. Dieser Anforderung wird die endobronchiale Laserbehandlung, wie die deutliche Verbesserung des Karnofsky-Indexes beweist, in der Mehrzahl der behandelten Fälle gerecht, so auch das Fazit anderer abgesicherter Studien, die den palliativen Nutzen der endobronchialen Lasertherapie dokumentieren (4, 9, 12, 13, 22, 27, 30, 42, 44, 46, 47).

Die "Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Tuberkulose" hat im April 1987 (8) Empfehlungen zur Indikation der endobronchialen Lasertherapie gegeben. Demnach sind Indikationen:

1. Lasertherapie trachealer Tumore:
Bei hochgradigen Stenosen durch endotracheales Tumorwachstum ist die endoskopische Lasertherapie die Methode der Wahl den Patienten mit relativ geringem Risiko von schwerer Atemnot zu befreien.

2. Lasertherapie endobronchialer Tumore:
Voraussetzungen sind:

- Stenosierung durch endobronchiales Tumorgewebe
- keine ipsilaterale Zwerchfellparese
- kein Befall der zugehörigen Pulmonalarterie
- funktionstüchtiges Lungenparenchym distal der Stenose
- keine langstreckigen Stenosen
- Lokalisation proximal der Segmentbronchien

In der Regel ist es nicht sinnvoll, peripherer gelegene Läsionen zu behandeln. Durch die Rekanalisation eines Segment- oder gar Subsegmentbronchus ist der funktionelle Gewinn minimal und es muß damit gerechnet werden, daß die kleine Lichtung eines solchen Bronchus schnell wieder zugewachsen ist.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Bei korrekter Indikation stellt die endobronchiale Lasertherapie eine wirksame, zumeist aber palliative Form der Therapie maligner Tumoren im Bereich der zentralen Atemwege dar. Hauptziele der Therapie sind die rasche Verbesserung der Ventilation und der bronchialen Reinigungsmechanismen. Durch die damit verbundene Abnahme der Atemarbeit kann besonders bei Okklusionen in der Trachea schwerste Atemnot innerhalb kurzer Zeit beseitigt werden. Weiterhin kann durch die Lasertherapie die Dauer der Krankenhausaufenthalte beträchtlich verkürzt werden. In etwa 80 % aller Fälle mit subtotaler Stenosierung im Bereich der zentralen Atemwege gelingt es, eine ausreichende Wiedereröffnung der betroffenen Atemwege zu erreichen. Die Lasertherapie führt dadurch in einem hohen Prozentsatz zu einer objektivierbaren Verbesserung von Lungenfunktion und Lebensqualität der Patienten. Eine ausreichende Wiedereröffnung der Atemwege hält bei mehr als 50 % der Patienten noch 6 Monate nach der Lasertherapie an (42). Die mittlere Überlebenszeit nach Lasertherapie wird in der Literatur mit etwa 5 - 7 Monaten angegeben (4, 27).
Man muß sich darüber im klaren sein, daß die Lasertherapie maligner Tumoren in der Bronchologie meist nur die "Spitze des Eisberges" erfaßt. Durch eine Verbesserung der Ventilation und damit der Lungenfunktion nach Laserbehandlung können jedoch häufig Patienten in ihrem Befinden so gebessert werden, daß ihnen weiterführende Therapiemaßnahmen wie zytostatische Therapie und (oder) Radiatio überhaupt erst zugemutet werden können. Besondere Bedeutung dürfte hierbei auch der Kombination von Lasertherapie und endoskopischer Kleinraumbestrahlung in Afterloading-Technik mit Iridium-192 zukommen (35). Im Gegensatz zur herkömmlichen Laserbehandlung endet bei dieser Therapieform die therapeutische Reichweite nicht an der Bronchialwand, sondern vielmehr kann auch intramural oder peribronchial gelegenes Tumorgewebe erfaßt werden (46).

VI. LITERATURVERZEICHNIS

Verzeichnis der verwendeten und zitierten Literatur:
(Autoren, Titel, Zeitschrift/Buch, Band, Jahr, Seiten)

1 Abel, U. Über die zukünftige Entwicklung des Bronchialkarzinoms in der Bundesrepublik Deutschland Öffentliches Gesundheitswesen 47, 1985, S. 1 - 5

2 Amemiya, R., Oho, T., Ohtani, T. Laser photoirridation via the fiberoptic bronchoscop Book of abstracts, Second world congress for bronchology, Düsseldorf, 1980, S. 540

3 Brutinel, W. M. Bronchoscopy therapy with Neodymium-Yttrium-Aluminium-Garnet-Laser during intravenous anesthesia Chest Nov. 1983, S. 518 - 521

4 Brutinel, W. M., et al. A two year expierience with the neodymium-YAG-laser in endobronchial obstruction Chest 91, 1987, S. 159 - 165

5 Bunge, P. Bronchialkarzinom: Nur jedes dritte ist noch operabel! Ärztliche Praxis Nr. 61 vom 2. August 1986, 38. Jahrgang, S. 1953

6 Casey, K. R., Fairfax, W. R., Smith, S. J., Dixon, J. A. Intratracheal fire ignited by the Nd:YAG-laser during treatment of tracheal stenosis Chest 84, 1983, S. 295 - 296

7 Dierkesmann, R. Die Anwendung des Nd:YAG-Lasers bei der Bronchoskopie Prax.Klin.Pneumol. 37, 1983, S. 989 - 990

8 Dierkesmann, R. Empfehlungen zur endobronchialen Lasertherapie Prax.Klin.Pneumol. 4, 1987, S. 105 - 107

9 Dierkesmann, R. Rekanalisierung bronchialer Tumorstenosen mit dem Nd:YAG-Laser Internist 23, 1982, S. 283 - 286

10 Dierkesmann, R. Technik der endobronchialen Laser-Behandlung Prax.Klin.Pneumol. 37, 1983, S. 211 - 215

11 Dumon, J-F., Shapshay, S., Bourcereau, J. Principles for safety in application of Nd:YAG-laser in bronchology Chest 86, 1984, S. 163

12 Dumon, J-F., Reboud, E. Treatment of tracheobronchial lesions by laser photoirridation Chest 81, 1982, S. 278

13 Emslander, H. P. Palliative endobronchiale Laserbehandlung maligner Bronchusstenosen mit dem Fiberbronchoskop Fortschr. Med. 23, 1983, Vol. 101, S. 1084 - 1088

14 Emslander, H. P., Daum, S. Palliative endobronchiale Tumorverkleinerung durch Laserbehandlung: Behandlungsmodus, Sofortergebnisse, Langzeitergebnisse Laser 1, 1985, S. 28 - 31

15 Emslander et al. Endobronchiale Laserbehandlung benigner und semimaligner Stenosen des Bronchialsystems Prax.Klin. Pneumol. 38, 1984, S. 442 - 445

16 Ferlinz, R. (Hrsg.) Diagnostik in der Pneumologie Thieme-Verlag Stuttgart, 1986

17 Ferlinz, R. Lungen und Bronchialerkrankungen Thieme-Verlag Stuttgart, 1974, S. 68 ff. Die Lungenfunktion beim Bronchialkarzinom

18 Ferlinz, R. (Hrsg.) Praktische Lungenfunktionsprüfung Band 3, Bücherei des Pneumologen, Thieme-Verlag Stuttgart, 1978, 1. Aufl.

19 Frank, F. Biophysical aspects, instruments and safety in the use of Nd:YAG-laser in Pneumology Tumor Diagnostik und Therapie 7, 1986, S. 5 - 9

20 Frank, F., Bailer, P., Beck, O., Böwering, R., Hofstetter, A. Instrumente für die chirurgische Anwendung des Nd:YAG-Lasers, in: Optoelektronik in der Medizin, Springer-Verlag Berlin, 1984, S. 39 ff

21 Gardner, W. N. Quantitive analysis of effect of neodymium-YAG-laser on transplantated mouse carcinoms Thorax 37, 1982, S. 594 - 597

22 Gelb, A. F., et al. Neodymium-Yttrium-Aluminium-Garnet Laser in Lung Cancer Annals of Thorac Surgery 43, 1987, S. 164 - 167

23 Grossenbacher, R. Laserchirurgie in der Oto-Rhino-Laryngologie Aktuelle Oto-Rhino-Laryngologie 9, 1985

24 Häußinger, K. Bronchofiberskopische Laserkoagulation zur Therapie rezidivierender Lungenblutungen Deutsche Medizinische Wochenschrift 107, 1982, S. 1129 - 1131

25 Häußinger, K. Bronchoskopische Laserkoagulation zur Therapie des zentralen Bronchusverschlusses Prax.Klin. Pneumol. 36, 1982, S. 471 - 474

26 Häußinger, K., Cujnik, F., Huber, R. M., Rupprecht, A. Endobronchiale Lasertherapie. Ein neuer therapeutischer Ansatz der Bronchologie. Münchner Medizinische Wochenschrift 125, 1983, S. 979

27 Häußinger, K., et al. Möglichkeiten der Lasertherapie endobronchialer Obstruktionen Internist 26, 1985, S. 221 - 227

28 Häußinger, K., Held, E., Huber, R. Endobronchial Laser Therapy - Differential Therapeutic Use and Clinical Value Klin. Wochenschrift 62, 1984, S. 74 - 80

29 Herold, G. Innere Medizin Köln 1986 Selbstverlag, S. 168 - 170

30 Hetzel, M. R. Lasertherapy in 100 tracheobronchial tumors Thorax 40, 1985, S. 341 - 345

31 Hetzel, M. R. Lasertreatment for carcinoma of the bronchus British Medical Journal 286, 1983, S. 12 - 16

32 Joyner et al. Neodymium-YAG-Laser treatment of intrabronchial lesions Chest, 1985, april, S. 418 - 427

33 Kvale, P. A., Eichenhorn, M. S., Radke, J. R., Miks, V. YAG-Laser photo resection of lesions obstructing the central airways Chest 87, 1985, S. 283

34 LASER-Brief 1 der Firma MBB, München-Ottobrunn

35 Macha, et al. Neue Wege der Strahlentherapie des Bronchialkarzinoms Deutsche Medizinische Wochenschrift DMW 111, 1986, S. 687 - 691

36 Martin, F. Operative Endoskopie der oberen Luftwege Deutsches Ärzteblatt 23, 6. Juni 1986, S. 1684 - 1688

37 Matthiessen, W., Matsui, E. Die Bronchusstenose und ihre Folgen in 48, S. 243 - 246

38 Mehta, A. C. Palliative treatment of malignant airway obstruction by Nd:YAG-Laser. Cleveland clinic (Quaterly) winter 1985, Cleveland (Ohio), 52 (4), S. 513 - 524

39 Miller, J. Laser therapy of tracheobronchial lesions: history and current use Journal of the Medical Assocation of Georgia (Atlanta), 74 (1), Januar 1985, S. 34 - 37

40 Nack Höstjen Atlas und Lehrbuch der flexiblen Bronchoskopie Springer-Verlag Berlin, 1. Aufl.

41 Oho, K., Ogawa, I., Amemiya, R., Ohtani, T. Indications for endoscopic Nd:YAG laser surgery in the trachea and bronchus Endoscopy 15, 1983, S. 302

42 Personne, C., et al. Indications and technique for endoscopic laser resections in bronchology Journal of thorac and cardiovasculary surgery 91, 1986, S. 710 - 715

43 Ramm, B., Hofmann, G. Biomathematik Enke-Verlag Stuttgart, 1982, 2. Aufl. S. 207, S. 217, S. 176 - 181, S. 195 - 196

44 Shapshay, S. M. Endoscopic treatment of the tracheo-bronchial malignancy. Expierience with YAG and CO_2-Lasers in 506 operations. Otolaryngology and head and neck surgery 93 (2), April 1985, S. 205 - 210

45 Siegenthaler, W. Klinische Pathophysiologie 5. Aufl. Thieme-Verlag Stuttgart, 1982,
S. 245 ff. Respirat. Acidose und ihre Organauswirkungen
S. 841 ff. Atemwegsobstruktion

46 Steppling, H. Endobronchiale Lasertherapie Deutsche Medizinische Wochenschrift 113, 1988, S. 1194 - 1197

47 Toty, L., Hertzog, A., Colchen, J. Utilisation d' un faisceau Laser (YAG) a conducteur souple pour le traitment endoscopique de certaines lesions tracheobronchiques Rev. Fr. Mal. Resp. 7, 1979, 57

48 Trendelenburg, F. Handbuch der Inneren Medizin Band IV (Tumore der Atmungsorgane und des Mediastinums), 5. Aufl., 1985, S. 334 ff.

49 Vincent, R. G. Lasertherapy for advanced carcinoma of the trachea and bronchus Chest 84, Nov. 1983, S. 509 - 510

50 Wissenschaftliche Tabellen Geigy 8. Aufl. Basel, 1980, Teilband Statistik, S. 199 - 200, S. 104 - 105

Lebenslauf von Markus Uhl

Geboren am 22. April 1962 in Bühl/Baden als drittes Kind von Anton Josef und Alexandra Uhl, besuchte ich 1968 bis 1972 die Grundschule in Bühl, anschließend die Lender-Schule in Sasbach, die ich 1981 mit der Allgemeinen Hochschulreife abschloß.

Nach Ableistung meines sechzehnmonatigen Zivildienstes beim Deutschen Roten Kreuz und der dreimonatigen Ausbildung zum Rettungssanitäter begann ich im Sommersemester 1983 mit dem Studium der Humanmedizin an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz. Nach dem Ablegen des II. Medizinischen Staatsexamens 1988 wechselte ich an das Klinikum Ludwigshafen zur Ableistung des Ärztlichen Praktischen Jahres, das ich mit dem III. Medizinischen Staatsexamen im April 1989 beendete.